ÖSTRADIOL– UND PROGESTERONREZEPTOREN IM GEWEBE MYOMATÖSER UTERI

Alfred-Wilhelm Hübner

Diss.
Frankfurt a M.
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538120_0013

Aus dem Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe
des Klinikums der J.W. Goethe-Universität Frankfurt am Main

Geschäftsführender Direktor: Prof.Dr.Schmidt-Matthiesen

Östradiol- und Progesteronrezeptoren im Gewebe myomatöser Uteri

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Alfred-Wilhelm Hübner
aus Bischofsheim

Frankfurt am Main
1984

Dekan: Prof. Dr. H.J. Müller
Referent: Priv.Doz. Dr. R.-T. Michel
Korreferent: Prof. Dr. H.J. Stutte

Tag der mündlichen Prüfung: 13. März 1985

Jelena gewidmet

Inhaltsverzeichnis Seite

1.)	Einleitung	1
2.)	Problemstellung	5
3.)	Material und Methoden	6
	3.1 Methode der Rezeptorbestimmung	6
	3.2 Patientenkollektiv und Vorbereitung der Gewebe für die Rezeptoranalyse	7
	3.3 Experimenteller Teil	8
	3.4 Statistische Methoden	19
4.)	Ergebnisse	20
5.)	Diskussion der Ergebnisse	41
6.)	Zusammenfassung der Ergebnisse	58
7.)	Klinische Folgerungen	60
8.)	Literaturverzeichnis	61
9.)	Anhang Originaldaten	68

1) Einleitung

Myoma uteri sind gutartige Geschwülste des Uterus. Sie bestehen aus glatter Muskulatur, sowie einem mehr oder minder großen bindegewebigen Anteil und sind an ihrer Außenseite von kapselartigen Strukturen umgeben.

Sie stellen nicht nur den Hauptanteil der gutartigen Neubildungen des Uterus dar, sondern sind zugleich die am häufigsten vorkommenden genitalen Tumoren überhaupt.

Der Anteil der behandlungsbedürftigen Myompatientinnen beträgt etwa 15% der gesamten gynäkologischen Erkrankungen, wobei die absolute Häufigkeit der Uterusmyome schwankt.
(Dubrauszky 1975)

Eine Einteilung dieser Geschwülste ist 1. nach ihrem Sitz und 2. nach ihrer Wachstumsrichtung möglich.

ad 1) Sitz

Hier unterscheidet man Korpusmyome von den weniger häufig auftretenden Zervix- oder Portiomyomen.

ad 2) Wachstumsrichtung

Man findet folgende Formen:

- intramurale Myome; sie liegen innerhalb der Uteruswand und stellen die häufigste Lokalisation dar. Wachsen sie wei
entstehen folgende Formen:

- subseröse Myome; sind unterhalb des Bauchfellüberzuges an der Außenwand des Uterus sichtbar.

Man spricht von einem gestielten subserösen Myom, wenn die Verbindung zwischen Myom und Uterus einen geringeren Umfang besitzt, als der Myomknoten selbst.

- submucöse Myome; wachsen, von der Schleimhaut bedeckt bleibend, in die Gebärmutterhöhle vor. Auch sie können sich zu einem gestielten Myom entwickeln.

- intraligamentäre Myome; diese Formen liegen zwischen beiden Blättern des Ligamentum Latum an der Seitenkante der Gebärmutter.

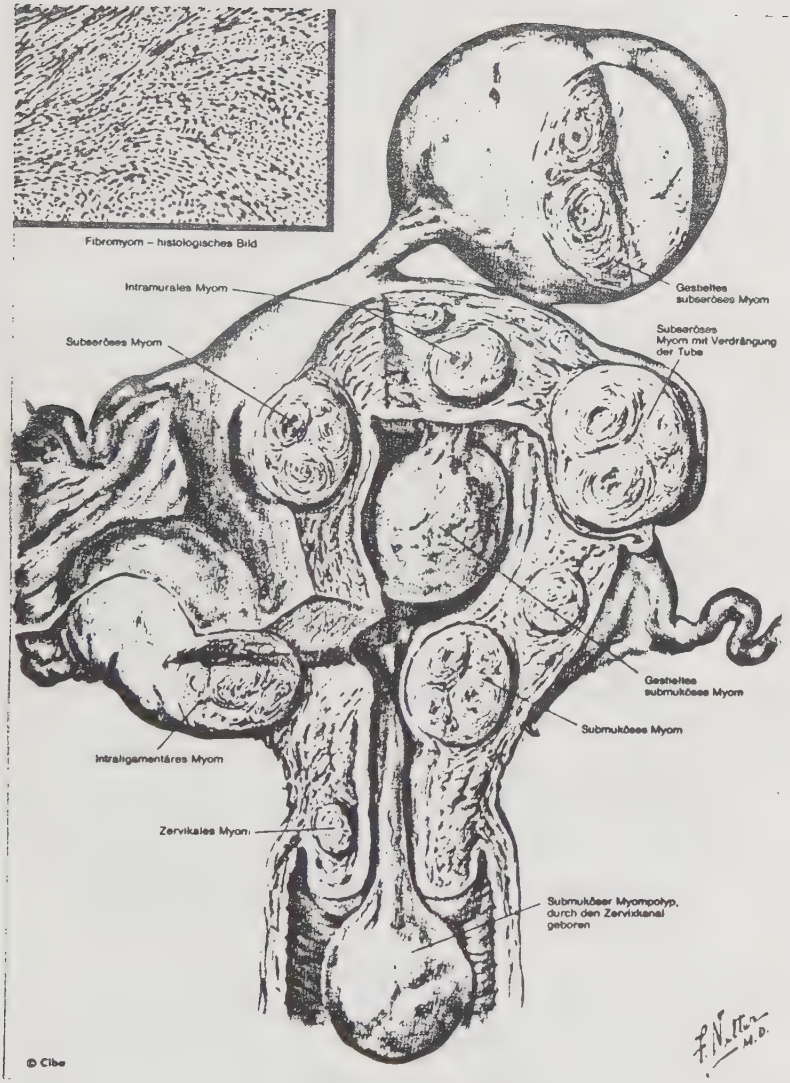


Abb. 1

Aus Netter F., Farbatlanten der Medizin Thieme Verlag 166 (1978)

Die Ovarialhormone spielen für die Myompathogenese eine wesentliche Rolle. Dies geht aus der Altersverteilung der Myompatientinnen hervor. So entstehen diese gutartigen Geschwülste weder bei Kindern, noch nach der Menopause.

80% aller Myome bilden sich zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, wobei das Präklimakterium bevorzugt wird.

Nach der Menopause kommt es in der Regel zum Stillstand des Myomwachstums, ja sogar teilweise zur Rückbildung der Geschwülste.

Im Großen und Ganzen, spricht dies alles für die häufig postulierte Theorie (Goldzieher u.Mitarb.1967), der Myomentstehung liege ein relatives Übergewicht der Östrogene zugrunde, zumal hochdosierte Antiöstrogene (zum Beispiel Gestagene) das Myomwachstum hemmen sollten. Bewiesen ist dieser „Hyperöstrinismus" allerdings nicht.

Möglicherweise spielen auch genetische Faktoren eine Rolle. So sollen Leiomyome familiär gehäuft auftreten („Myomfamilien") und es ist auch bekannt, daß bei amerikanischen Negerinnen (Stearns 1972) diese Geschwülste 3-9 mal häufiger auftreten als bei weißen Frauen der gleichen Altersgruppe. Inwieweit hier allerdings unterschiedliche Lebensbedingungen mitspielen ist nicht geklärt.

Diese Frage muß sich jedoch stellen, da interessanterweise afrikanische Negerinnen weniger von dieser Krankheit betroffen sind (Mittelstrass 1955). Insgesamt gesehen ist die Ätiologie dieser häufigen Erkrankung noch weitgehend unklar.

2) Problemstellung

Da bei 15 - 20% aller Frauen nach dem 30. Lebensjahr Myome entstehen (Chalmers 1976), ist es besonders hinsichtlich der Häufigkeit des Krankheitsbildes wünschenswert, die Ursachen des Myomwachstums abzuklären, um die vorhandenen Therapieverfahren möglicherweise erweitern zu können.

In diesem Zusammenhang erhebt sich die Frage nach einem potentiell unterschiedlichen Gehalt an Östradiol- und Progesteronrezeptoren im Myometrium und Myomgewebe, beziehungsweise in den verschiedenen Myomtypen. So wäre beispielsweise im Falle einer erhöhten Konzentration der Östradiolrezeptoren im Myomgewebe eine Therapie mit Gestagenen und evtl. auch Antiöstrogenen zu diskutieren.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Konzentrationen für Östradiol- und Progesteronrezeptoren in Myomen des menschlichen Uterus ermittelt und der Versuch einer Zuordnung zum Myomtyp unternommen werden.

3) Material und Methoden

3.1 Methode der Rezeptorbestimmung*

Zur Bestimmung der Steroidhormonrezeptoren wird die Agargelelektrophorese bei niedriger Temperatur (Wagner 1972) verwendet.

Diese Methode gestattet eine quantitative Bestimmung der freien cytoplasmatischen Rezeptorproteine am gefrorenen Gewebe. Die Rezeptoren binden den Extrakten zugesetzte radioaktive Steroidhormone und bilden Hormon-Rezeptor-Komplexe. Die Elektrophorese trennt die Hormon-Rezeptorkomplexe von den freien Hormonen. Dabei wandern die freien Hormone zur Kathode und die Hormon-Rezeptor-Komplexe zur Anode. Über eine Fraktionierung der Agarplatte erfolgt die quantitative Auswertung. Die Einzelheiten sind in 3.3 Experimenteller Teil dargestellt.

* Die Apparatur zur Durchführung der Gelelektrophorese wurde uns freundlicherweise von Herrn Prof. Jungblut, Max Planck Institut Wilhelmshaven, jetzt Hannover, zur Verfügung gestellt.

3.2 Patientenkollektiv und Vorbereitung der Gewebe für die Rezeptoranalyse

Die untersuchten Patientinnen sind zwischen 30-53 Jahre alt. Die Hysterektomie erfolgt unter der Diagnose "Uterus myomatosus".

Sofort im Anschluß an die Hysterektomie wird ein Teil des Myomgewebes zur Diagnosesicherung histologisch untersucht.

Der restliche Myomanteil wird sofort in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und bis zur Rezeptoranalyse aufbewahrt. Die Rezeptoranalyse erfolgt innerhalb einer Woche.

Insgesamt wurde das Myomgewebe von 55 Patientinnen untersucht. Von diesen Patientinnen waren 55 Myomproben und 15 Myometriumproben vorhanden. Nachfolgende Tabelle zeigt die Aufgliederung in verschiedene Fallgruppen, unter Berücksichtigung einzelner Ausfälle der Bestimmungen und unter Berücksichtigung der verschiedenen Bezugsgrößen.

Tab.:3.2)

Bezugsgröße	Protein	DNS
Myometrium gesamt	12	15
Myome gesamt	45	55
Subseröse Myome	22	24
Intramurale Myome	13	19
Submucöse Myome	1o	12
Myome in Proliferationsphase	24	26
Myome in Sekretionsphase	12	12
Myome mit regressiven Veränderungen	9	1o
Myome ohne regressive Veränderungen	31	28
Myome bei "Pillepatientinnen"	15	18
Myome bei "Nichtpillepat."	15	16
Große Myome	19	18
Kleine Myome	21	24

3.3 Experimenteller Teil

Substanzen:

An radioaktiven Substanzen werden verwendet:

- 6,7 ^{3} H Oestradiol — spezif.Aktivität 60 Ci/m Mol, Fa. Amersham Buchler, Bestellnr. TRK 125

- 1,2 ^{3} H Progesteron (=Promegestone 17 Methyl ^{3}H) — spezif.Aktivität 87 Ci/m Mol, Fa. NEN, Bestellnr. NET 555

An nicht radioaktiven Substanzen werden verwendet:

- 0,1 N Diäthylbarbituratazetatpuffer; pH 8,2
- 0,01 N Trispuffer ; pH 7,5
- 1,5 % Kohle; 0,15% Dextran (T 70-Suspension)
- Instagel-Szintillationsflüssigkeit
- Agar purum Fa. Behring Bestellnr.: ORDP 4445
- Agarose Fa. Merck Bestellnr.: 12017

Nichtradioaktive Hormone:

- R 5020 Fa. NEN Bestellnr. NLP 004
- Diäthylstilboestrol Fa. Merck Bestellnr. 500394

Herstellung der Agarplatten

Vorbeschichtung der Platten

Die Glasplatten (100 x 85 x 0,7 mm) werden im Wärmeofen waagrecht ausgerichtet, mit 7 ml einer wässrigen 0,05%igen Agarlösung vorbeschichtet und bei 120°C getrocknet.

Beschichtung der Platten

2,19 g	Agar purum (Behring),
0,24 g	Agarose,
135 ml	dest. H_2O und
135 ml	0,1 M Na-Diäthylbarbituratacetatpuffer, ph 8,2

werden zusammen in einem Weithals-Erlenmayer, unter ständigem Rühren, solange gekocht, bis die Lösung transparent wird. 260 ml der heißen Agarlösung werden in die exakt waagrecht ausgerichtete, mit 4 vorbeschichteten Glasplatten versehene Plexiglasform gegossen und anschließend 30 min. geliert. Anschließend werden die Platten so herausgeschnitten, daß an einer Seite jeweils ein Gelüberhang erhalten bleibt.

Extraktion cytoplasmatischer Rezeptoren

Tiefgefrorenes, mit einer Schere vorzerkleinertes Myomgewebe (0,7 g) wird in Teflonbehältern 5 min in flüssigen Stickstoff gekühlt und anschließend mit dem Mikrodismembrator pulverisiert. Das Gewebepulver wird mit 2,8 ml hypotonem Puffer (0,01 M Tris-HCL Puffer, ph 7,5 von 2-4°C) versetzt, wobei die Temperatur, wie auch bei allen folgenden Schritten, +4°C nicht überschreitet. Für die spätere DNS-Bestimmung werden jeweils 500 µl Homogenat entnommen, in Glaszentrifugenröhrchen pipettiert und tiefgefroren aufbewahrt.

Die Abtrennung der partikulären Elemente (Trennung des Zytosols von festen Zellbestandteilen) erfolgt durch Zentrifugation bei 35.000 UPM (105000 x g) für 60 min bei +1°C.

Der rezeptorhaltige Überstand wird mit einer 5 ml Plastikspritze aspiriert und durch eine 0,45 µm Millifexfiltereinheit (Milipore) in ein Glasröhrchen abfiltriert.

Inkubation der cytoplasmatischen Extrakte mit radioaktiven Steroiden.

Zur völligen Absättigung der Rezeptoren erfolgt die Inkubation der Extrakte mit einem Überschuß der jeweiligen radioaktiven Steroide für 90 min. bei +4°C.

Inkubationsansatz I : 200 µl Extrakt und 20 µl markiertes 6,7 ^{3}H Oestradiol

Inkubationsansatz II 200 µl Extrakt und
10 µl kaltes Diäthylstilböstrol und
20 µl heißes 6,7 ^{3}H Oestradiol (2×10^{-7}M)

Die Endkonzentrationen sind $1,8 \times 10^{-8}$M für das radioaktive und $0,9 \times 10^{-5}$M für das nichtradioaktive Steroid, was einem 500-fachen Überschuß an nichtradioaktiven Steroid entspricht.

Ähnliches gilt für die Progesteronbestimmung

Inkubationsansatz I: 200 µl Extrakt und 20 µl ^{3}H Progesteron

Inkubationsansatz II: 200 µl Extrakt und
10 µl kaltes R 5020 und
20 µl heißes ^{3}H Progesteron

Die Endkonzentration für ^{3}H-Progesteron beträgt $4,5 \times 10^{-8}$M, für das nichtradioaktive R5020 $2,2 \times 10^{-5}$M, was ebenfalls einem 500-fachen Überschuß an nichtradioaktiven Steroid entspricht. Bei den Inkubationsansätzen II wird das jeweilige kalte Steroid wegen des Volumenausgleichs mit gasförmigen N_2 verdampft.

Entfernung des Steroidüberschusses mit Aktivkohle

Dieser Schritt erfolgt nach der Inkubation. Da Aktivkohle überschüssiges radioaktives Hormon bindet, gibt man zum Inkubationsansatz jeweils 20 µl einer 1,5%igen Kohle- und 0,15%igen Dextran enthaltende Kohle-Dextran Suspension. Nach zweimaligem Schütteln über jeweils 3 Minuten (Eppendorfschüttler) wird der Ansatz 15 min in einer Mikrozentrifuge bei 9500 x g zentrifugiert. Anschließend werden 50 µl des Überstandes für die nachfolgende Elektrophorese in die Startlöcher der Agarplatten pipettiert. Diese 50 µl Cytosol entsprechen aufgrund der nach folgender Berechnungen 8,$\bar{3}$ mg Feuchtgewebe:

700 mg mit dem Mikrodismembrator pulverisiertes Feuchtgewebe und 2,8 ml Puffer ergeben angenähert 3,5 ml Suspension. Es werden davon je 200 µl Cytosol (entsprechend 40 mg Feuchtgewebe) mit markierten bzw. markierten und unmarkierten Steroiden (zusammen 20 µl) inkubiert. Zur Entfernung der überschüssigen radioaktiven Hormone werden zum Inkubationsansatz nochmals 20 µl Kohlesuspension zugegeben. Dies ergibt ein Gesamtvolumen von 240 µl, worin nunmehr 40 mg Feuchtgewebe enthalten sind. Von diesen 240 µl werden 40 µl auf die Agargelplatte aufgetragen. Diese 50 µl entsprechen umgerechnet 8,3 mg Feuchtgewebe. Die restlichen Inkubationsansätze werden für die spätere Proteinbestimmung eingefroren.

Meßung von Hormon-Rezeptor-Komplexen

Agar-gel-Elektrophorese

Nach Einbringen von 50 µl der zu untersuchenden Lösung in die Startlöcher der Agarplatte erfolgt die Elektrophorese für 2 Stunden bei 190 mA und 220 Volt. Die Agartemperatur soll konstant +1°C betragen. Dabei wandern die Hormon-Rezeptor-Komplexe zur Anode, die überschüssigen freien Steroide zur Kathode.

Fraktionierung

Nach Beendigung der Elektrophorese werden die Agarplatten nach einem bestimmten Schema in einem dafür angefertigen Schneidegerät in 15 Fraktionen á 3 mm zerschnitten. Die einzelnen Fraktionen werden dann mit einem Spezialmesser abgehoben und in Zählröhrchen eingebracht.

Messung der Radioaktivität

Die einzelnen Zählröhrchen werden mit je 10 ml Szintillationslösung (Instagel) gefüllt und 24 Stunden später im Szintillationszähler ausgewertet.

Auswertung

Die Aktivitätsdifferenz der Inkubationsansätze I und II auf der Anodenseite der Agarplatte entspricht der Menge der vorhandenen freien cytoplasmatischen Rezeptoren. Die Berechnung der Rezeptormenge (= fmol Rezeptoren/8,3 mg Gewebe, wobei 8,3 mg Gewebe den 50 µl Cytosol entsprechen, mit dem die Agarplatte beschickt wird) erfolgt nach der folgenden Formel (Wagner 1978):

$$\text{Mol Rezeptoren} = \frac{\text{CPM X } 4{,}5 \text{ x } 10^{-11}}{\text{E x A x MG}}$$

E= efficiency= 45%

A= spezif. Aktivität des ^{3}H Steroids in µ Ci/µg

MG= Molekulargewicht des ^{3}H Steroids in g/Mol.

Die gewonnenen Werte (Einheit: fmol Rezeptoren/8,3 mg Gewebe) werden einmal auf fmol Rez./mg Protein und einmal auf fmol Rezeptoren / mg DNS bezogen.

Bei letzterer Bezugsgröße wird die DNS-Bestimmung nach Dische (1965) verwandt.

Ansatz des Diphenylaminreagenz

1 g Diphenylamin (rein) wird in 60 ml Eisessig gelöst.

Danach gibt man 2,75 ml konzentrierte H_2SO_4 dazu und vervollständigt durch entsprechende Zugabe von Essigsäure das Volumen auf 100 ml.

Herstellung der Standardlösung für die Eichkurve

Aus der DNS-Stammlösung, Konzentration 200 µg/ml DNS-Na, werden durch Zugabe von Aqua dest. 3 Standardlösungen hergestellt, mit folgenden Konzentrationen:

500 µg/ml DNS
300 µg/ml DNS
100 µg/ml DNS

Leerwert

1 ml 5% Trichloressigsäure und 3 ml Diphenylaminreagenz.

Extraktion der DNS

Die bei der Elektrophorese entnommenen 500 µl Homogenat werden mit 2 ml 10% Trichloressigsäure aufgerührt, 15 min im Eisbad inkubiert, für 15 min. zentrifugiert (2500 x g bei 2-4°C); anschließend wird der Überstand verworfen. Derselbe Vorgang wird mit 1 ml 5% Trichloressigsäure wiederholt.

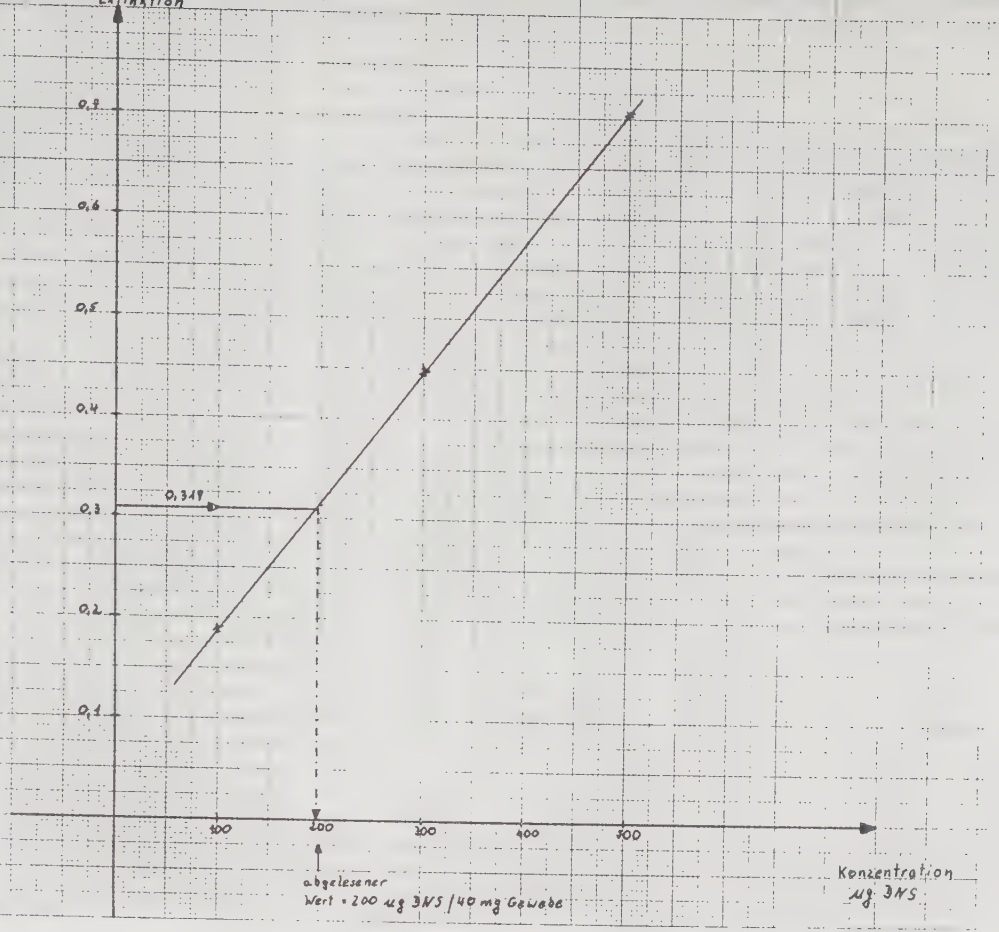
Dann wird der Pellet mit 2,5 ml 5%-iger Trichloressigsäure resuspendiert und für 10 min. in siedendem Wasser erhitzt. Nach 15 minütigem Zentrifugieren (2500 x g) werden jeweils 1 ml des Überstandes (jeder Probe eines Leerwertes und der Standardlösungen der Eichkurve) zusammen mit 3,0 ml Diphenylaminreagenz für 10 min in siedendem Wasser zur Reaktion gebracht.

Sofort anschließend erfolgt eine Photometrische Analyse der Lösungen bei 595 nm.

Auswertung

Anhand der photometrischen Werte wird eine Eichkurve erstellt. Sie erlaubt die Ablesung des gesuchten DNS-Wertes, (Einheit: µg DNS/40 mg Gewebe) und die endgültige Umrechnung auf fmol-Rezeptoren/mg DNS.

siehe Beispiel (Graphik 1)


Extinktion
0,8
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,319
100
200
300
400
500
abgelesener
Wert = 200 µg 3NS / 40 mg Gewebe
Konzentration
µg 3NS

Graphik 1

Proteinbestimmung

Für die Proteinbestimmung findet die Methode nach Lowry u.Mitarb. (1951) Anwendung.

Da intraoperativ eine Kontamination der exzidierten Gewebe mit Serumproteinen stattfinden kann, müssen von der gemessenen Gesamtproteinkonzentration diese in Abzug gebracht werden.

Unter der Voraussetzung, daß im Serum das Verhältnis Albumin/Globulin 60:40 beträgt, erfolgt dies nach folgender Formel (Wagner 1978)

$$\text{Gewebsprotein} = \text{Gesamtprotein} - \frac{\text{Albumin} \times 100}{60}$$

Die Albuminbestimmung erfolgt durch einfache Immundiffusion, die Gesamtproteinbestimmung der Extrakte nach Lowry u. Mitarb. (1951).

Hierfür werden die während der Agar-gel-Elektrophorese gewonnenen Inkubationsansätze verwandt.

Für beide Bestimmungen werden die Standardkurven aus Humanalbumin gewonnen.

Gesamtproteinbestimmung

Das aus der Rezeptorbestimmung erhaltene Zytosol wird mit 0,1 M Tris-HCl Puffer 1:25 verdünnt. 0,5 ml dieser Lösung (3-fach Bestimmung) werden mit 2,5 ml Lösung A:

(98 ml 2% Na_2CO_3 in 0,1 µ NaOH und
1 ml 2% Na-K-Tartrat und
1 ml 1% $CuSO_4$)

versetzt und geschüttelt.

Nach 10 min. werden in jede Probe 0,25 ml Lösung B (=Folin-Cicocaltens Phenolreagenz Merck 410 Z665) hinzugegeben und geschüttelt. Nach 1 Std. wird die Proteinkonzentration im Photometer bei 750 nm gegen Leerwert gemessen und anhand der Eichkurve abgelesen.

Albuminbestimmung durch Immundiffusion

5 µl Cytosol werden auf M-Partigenplatten (Bestell-Nr. OTBG 0203 Fa. Behring) aufgetragen und die Albuminkonzentration nach 48 Stunden abgelesen. Die Berechnung der Rezeptorenmenge/mg Gewebsprotein erfolgt analog der DNS-Bestimmung.

3.4 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse werden folgende Tests angewandt:

a) U - Test (Sachs 1978)

b) H - Test mit Dunn-Nachtest (Sachs 1978)

c) Korrelationskoeffizient mit zugehöriger Regressionsgerade (Ramm u.Mitarb.1976) (Reich 1964)

4) Ergebnisse

4.1 Vergleich der Rezeptorkapazitäten von Myomen und ihres dazugehörigen Myometriums (ohne Berücksichtigung des Myomtyps und Alters der Patientinnen) (Abb.: 4.1)

Bezugsgröße Protein: Die Kapazitäten der Östradiolrezeptoren in Myomen sind gegenüber denen des zugehörigen Myometriums Signifikant erhöht.

Die Kapazitäten der Progesteronrezeptoren in Myomen sind gegenüber denen des zugehörigen Myometriums nicht signifikant erhöht, sofern das Alter der Patientin und der Myomtyp unberücksichtigt bleiben.

Der Gehalt an Progesteronrezeptoren liegt, wie auch bei allen folgenden Untersuchungen, über dem der vergleichbaren Östradiolrezeptor Konzentrationen. Dies gilt für beide Bezugsgrößen. (fmol/mg Protein, f mol/mg DNS)

Bezugsgröße DNS: In Myomen sind die Rezeptorkonzentrationen für Östradiol und Progesteron höher als im Myometrium.

Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

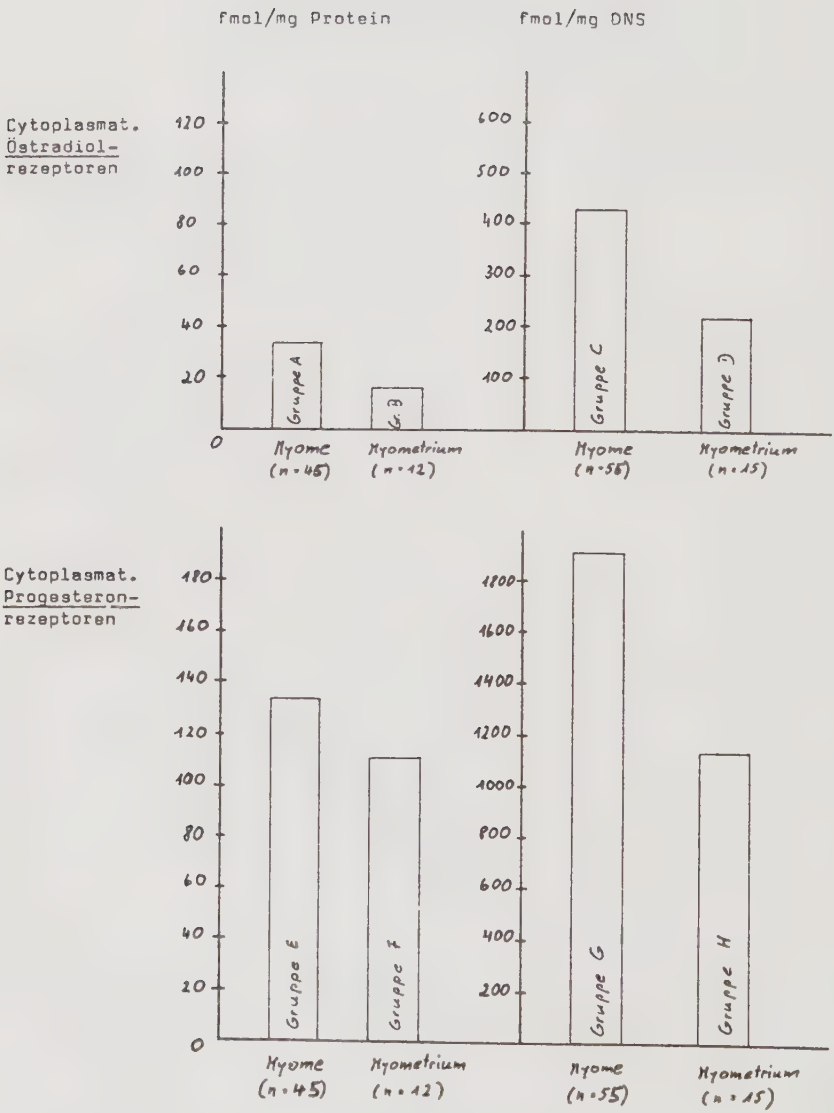


Abb.: 4.1. Durchschnittliche Rezeptorkapazitäten von Myomen und ihres dazugehörigen Myometriums, ohne Berücksichtigung des Myomtyps und Alters der Patientinnen.
Gruppe A signifikant gegenüber Gruppe B erhöht. Es bestehen keine signifikanten Korrelationen zwischen den restlichen Gruppen.

4.2 Vergleich des durchschnittlichen Rezeptorengehaltes der einzelnen Myomtypen in Beziehung zur durchschnittlichen Rezeptormenge des gesamten Myometriums. (alle Proben) (Abb.:4.2)

Bezugsgröße Protein: Die Östradiolrezeptorkonzentrationen der verschiedenen Myomtypen (subserös, submucös, intramural) liegen über denen des Myometriums. Der durchschnittliche Rezeptorgehalt ist verschieden hoch. Submucöse Myome enthalten signifikant die höchsten, subseröse Myome die niedrigsten Konzentrationen, die Werte für intramurale Myome liegen dazwischen, wobei letztere ebenfalls signifikant gegenüber den Konzentrationen für subseröse Myome erhöht sind.

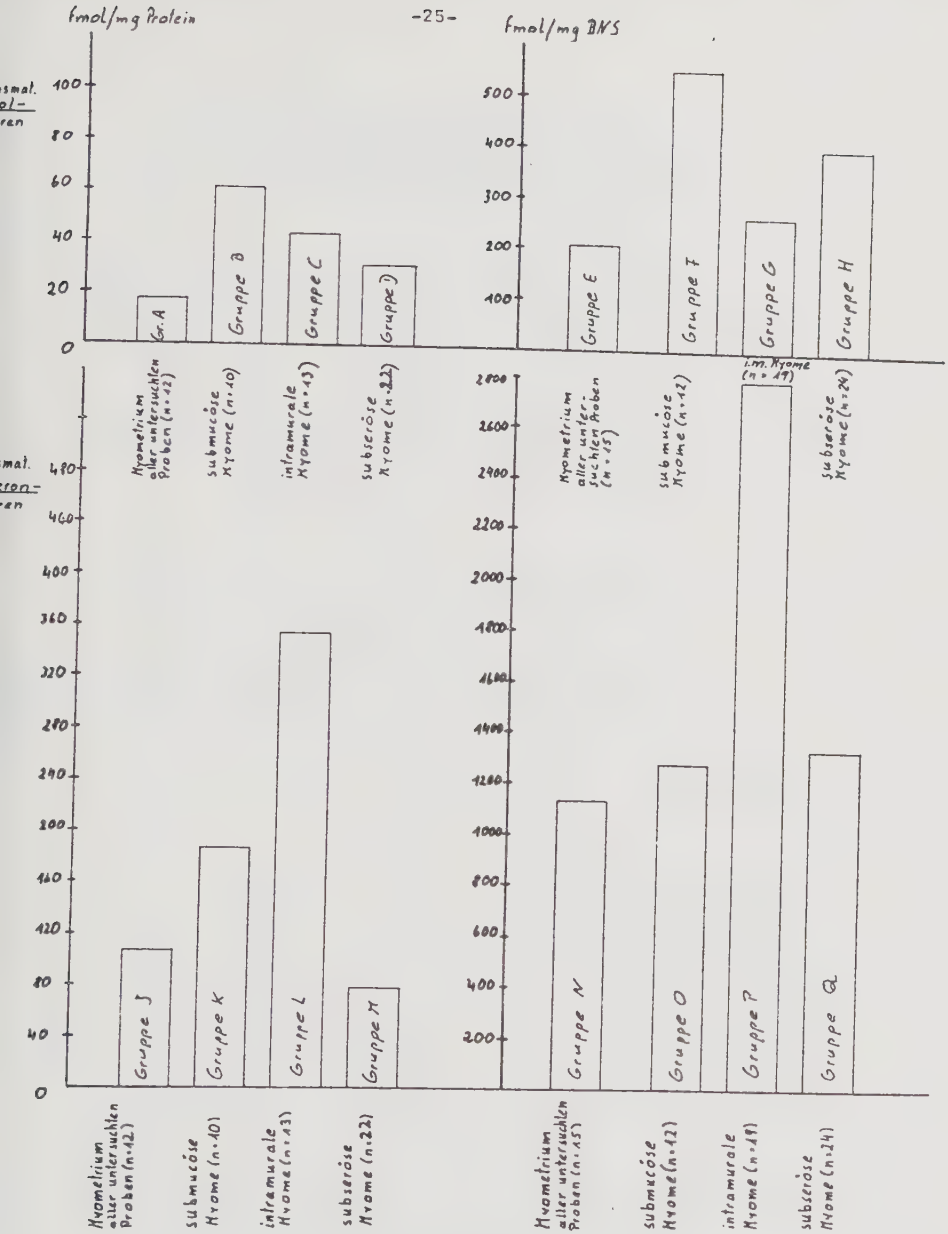
Bei den Progesteronrezeptorkonzentrationen enthalten die subserösen Myome weniger Rezeptoren als das Myometrium, die intramuralen Myome weisen die höchsten Konzentrationen auf; die submucösen Werte liegen zwischen den Konzentrationen von Myometrium und intramuralen Myomen. Die Unterschiede sind nicht signifikant. Hingegen sind die intramuralen Werte gegenüber den subserösen Progesteronrezeptorkonzentrationen signifikant erhöht.

Bezugsgröße DNS: Für die Östradiolrezeptoren ergibt sich folgende Reihe aufsteigender Konzentrationen:

Myometrium < intramurale Myome < subseröse Myome < submucöse Myome, die Unterschiede sind nicht signifikant.

Für die Progesteronrezeptoren gilt:

Myometrium < submucöse Myome < subseröse Myome < intramurale Myome, wobei lediglich die intramuralen Werte gegenüber dem Myometrium signifikant erhöht sind.



4.2. Durchschnittliche Rezeptorkapazitäten der einzelnen Myomtypen, im Vergleich zur durchschnittlichen Rezeptormenge des Myometriums aller untersuchten Proben.
Gruppe B signifikant gegen Gruppe A erhöht. Gruppe C signifikant gegen Gruppe D erhöht. Gruppe L signifikant gegen Gruppe M erhöht. Gruppe P signifikant gegen Gruppe N erhöht. Zwischen den übrigen Gruppen bestehen keine signifikanten Korrelationen.

4.3 Vergleich der Rezeptorkonzentrationen von Myomen aller Proben während Proliferations- und Sekretionsphase. (Abb.: 4.3)

Bezugsgröße Protein: Die Östradiolrezeptorkonzentrationen aller in der Proliferationsphase entnommenen Myomproben sind gegenüber denen der Sekretionsphase signifikant erhöht.

Bei der Untersuchung der Progesteron-Rezeptorkapazität ergeben sich innerhalb beider Phasen etwa gleichhohe Konzentrationen.

Bezugsgröße DNS: Die Konzentrationen der Östradiolrezeptoren ist in der Proliferationsphase signifikant gegenüber der Sekretionsphase erhöht. Die Progesteronrezeptorkonzentrationen beider Phasen unterscheiden sich dagegen nicht signifikant.

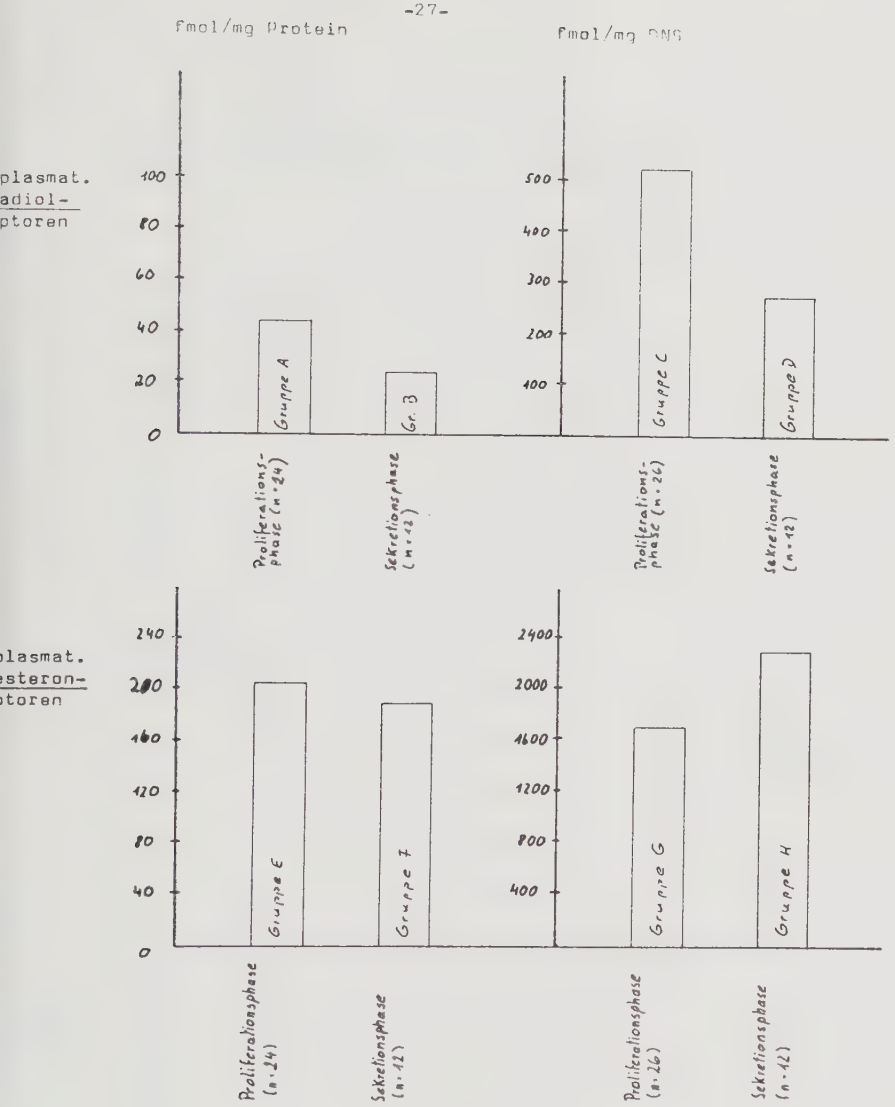


Abb. : 4.3.

Durchschnittliche Rezeptorkonzentrationen von Myomen während Proliferationsphase und Sekretionsphase.

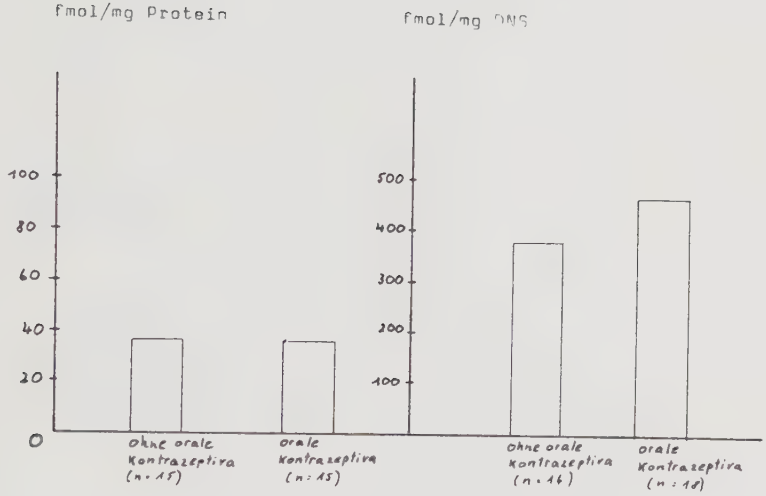
Gruppe A signifikant gegen Gruppe B erhöht. Gruppe C signifikant gegen Gruppe D erhöht. Zwischen den übrigen Gruppen bestehen keine signifikanten Korrelationen.

4.4 Vergleich der Rezeptorkonzentrationen der Myome, bei Patientinnen mit und ohne Einnahme oraler Kontrazeptiva. (Abb.: 4.4.)

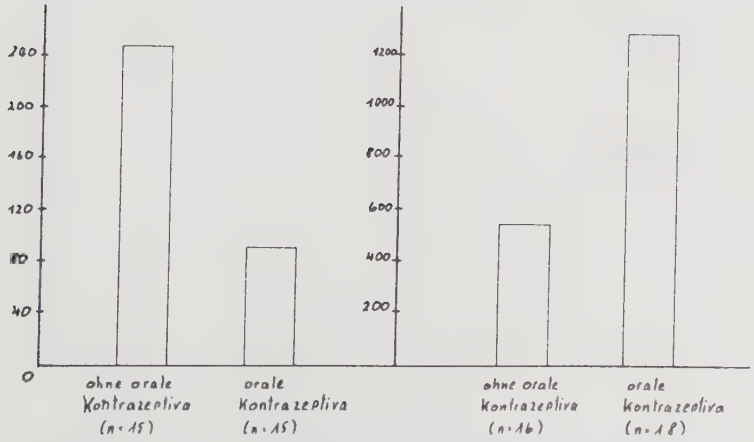
Bezugsgröße Protein: Die Östradiol-rezeptorkonzentrationen sind bei „Pillen-" und „Nichtpillenpatientinnen" gleich hoch. Die Progesteronrezeptoren sind bei „Nicht-pillenpatientinnen" höher, als bei „Pillen-patientinnen". Die Unterschiede sind nicht signifikant.

Bezugsgröße DNS: Die Östradiol- und Progesteron-rezeptorkonzentrationen sind in den Myomen der „Pillenpatientinnen" höher, als in den Myomen der Patientinnen, die nicht dem Einfluß oraler Kontrazeptiva ausgesetzt waren. Auch hier sind die Unterschiede nicht signifikant.

lasmat.
ıfiol-
toren



asmat.
steron-
oren



: 4.4. Vergleich der durchschnittlichen Rezeptorkonzentrationen der Myome, bei Patientinnen mit und ohne Einnahme oraler Kontra-

4.4.1. Die durchschnittliche Rezeptorkonzentration des Myometriums im Vergleich zur Rezeptorkonzentration der verschiedenen Myomtypen, bei „Pillenpatientinnen". (Abb.: 4.4.1)

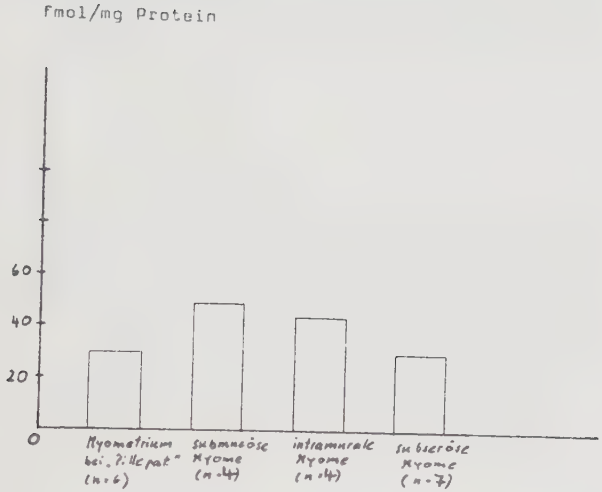
Bezugsgröße Protein: Die Östradiolrezeptorkonzentrationen von Myometrium und von subserösen Myomen sind gleich hoch und liegen unter den ebenfalls etwa gleich hohen Werten der submucösen und intramuralen Myome.

Bei den Progesteronrezeptorkonzentrationen liegen die Rezeptorkonzentrationen für subseröse Myome unter den etwa gleich hohen Werten der restlichen Myomtypen und des Myometriums.

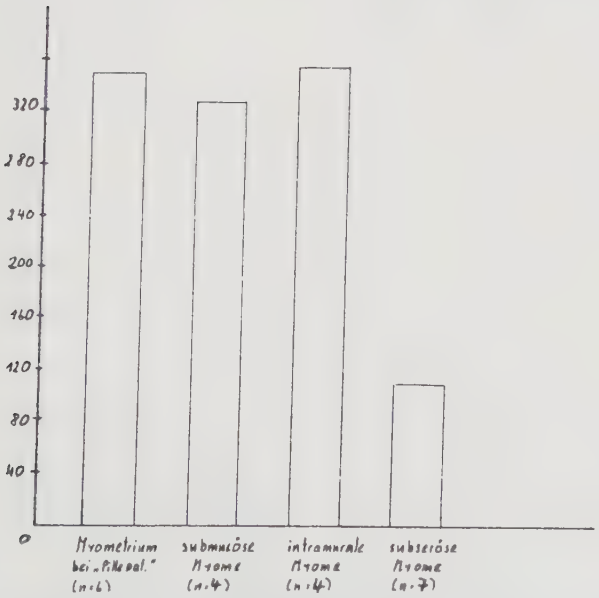
Die Unterschiede sind bei beiden Rezeptorarten nicht signifikant. Aufgrund der geringen Anzahl der untersuchten Proben sind diese Trends allerdings nur unter Vorbehalt zu betrachten.

Bezugsgröße DNS: Aufgrund der zufälligen Verteilung bei der Materialgewinnung, konnten nur relativ kleine Zahlen in den einzelnen Gruppen zustandekommen. Die geringe Anzahl dieser Proben läßt keine Aussagen zu.

plasmat.
adiol-
ptoren



lasmat.
steron-
toren



4.1.

Durchschnittliche Rezeptorkonzentrationen der einzelnen Myomtypen und des Myometriums bei "Pillenpatientinnen".
Es bestehen keine signifikanten Korrelationen zwischen den

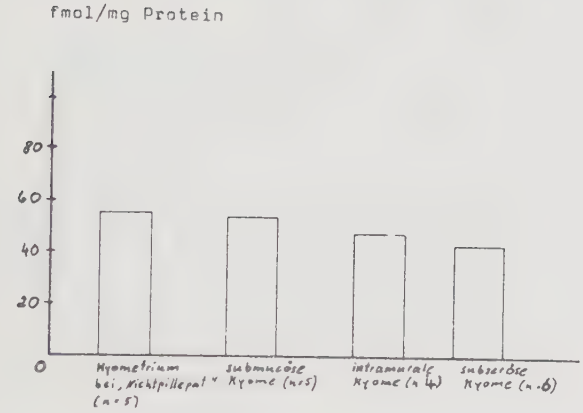
4.4.2. Die durchschnittliche Rezeptorkonzentration des Myometriums im Vergleich zur Rezeptorkonzentration der verschiedenen Myomtypen, bei „Nichtpillen patientinnen". (Abb.: 4.4.2.)

Dabei ergibt sich:

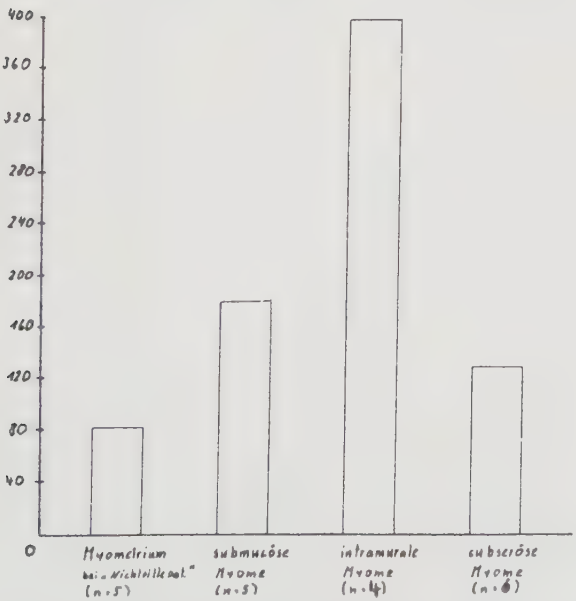
Bezugsgröße Protein: Die Östradiolrezeptorkonzentrationen der verschiedenen Myomtypen und des Myometriums sind etwa gleich hoch. Die Progesteronrezeptorenwerte steigen in folgender Reihenfolge an: Myometrium < subseröse Myome < submucöse Myome < intramurale Myome.
Die Unterschiede sind bei beiden Rezeptorarten nicht signifikant.

Bezugsgröße DNS: Hier gilt, wie bereits unter 4.4.1. erwähnt, daß die geringe Anzahl der Proben keine Aussagen zuläßt.

plasmat.
adiol-
ptoren



plasmat.
esteron-
ptoren



4.4.2 Durchschnittliche Rezeptorkonzentrationen der einzelnen Myomtypen und des Myometriums bei "Nichtpillepatientinnen". Es bestehen keine signifikanten Korrelationen.

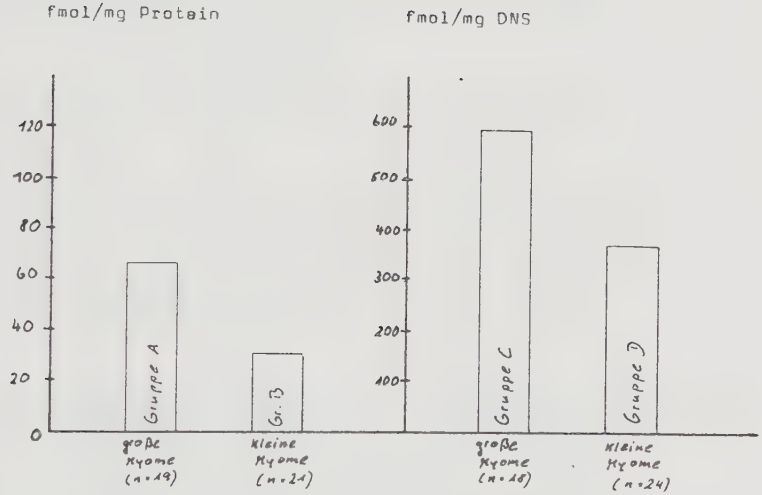
4.5 Vergleich der Rezeptorkonzentrationen von kleinen und großen Myomen (Abb.: 4.5.)

Vorbemerkung: Die Unterteilung in kleine und große Myome erfolgte willkürlich. Als Grenzwert wurde ein Durchmesser von 3 cm gesetzt.

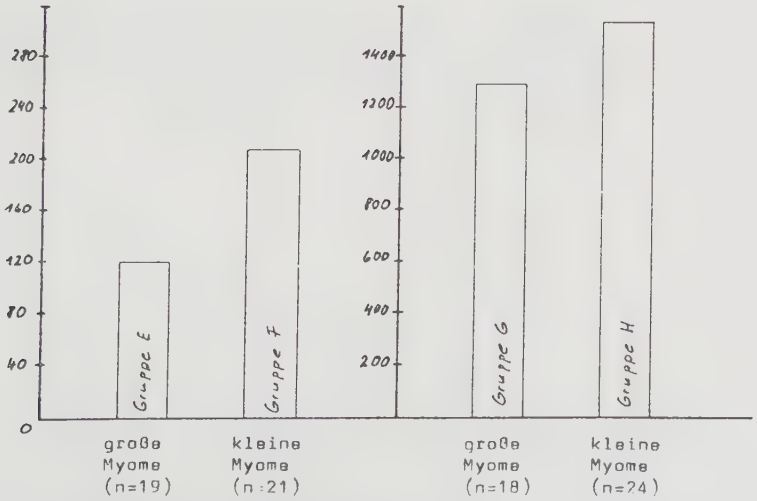
Bezugsgröße Protein: Große Myome enthalten signifikant erhöhte Östradiolrezeptorkonzentrationen gegenüber kleinen Myomen. Hingegen sind die Progesteronrezeptorkonzentrationen der großen Myome gegenüber denen der kleinen Myome erniedrigt. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

Bezugsgröße DNS: Große Myome enthalten mehr Östradiol- und weniger Progesteronrezeptoren als kleine Myome. Beide Ergebnisse sind nicht signifikant.

oplasmat.
radiol-
eptoren



oplasmat.
gesteron-
eptoren



6.: 4.5.

Durchschnittliche Rezeptorkonzentrationen von kleinen und großen Myomen. Gruppe A signifikant gegen Gr.B erhöht. Zw. den übrigen Gruppen bestehen keine signifikanten Korrelationen.

4.6. Der Einfluß regressiver Veränderungen auf die Hormonrezeptorkapazität von Leiomyomen. (Abb.:4.6.)

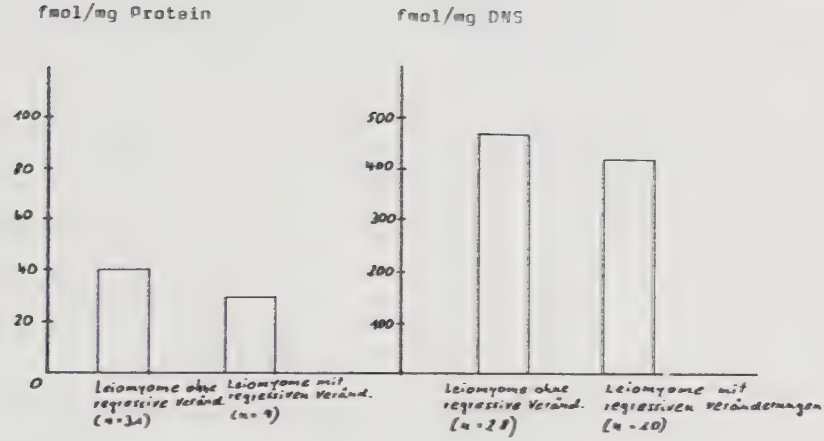
Vorbemerkung: Als Kriterien der regressiven Veränderungen gelten in der vorliegenden Untersuchung:

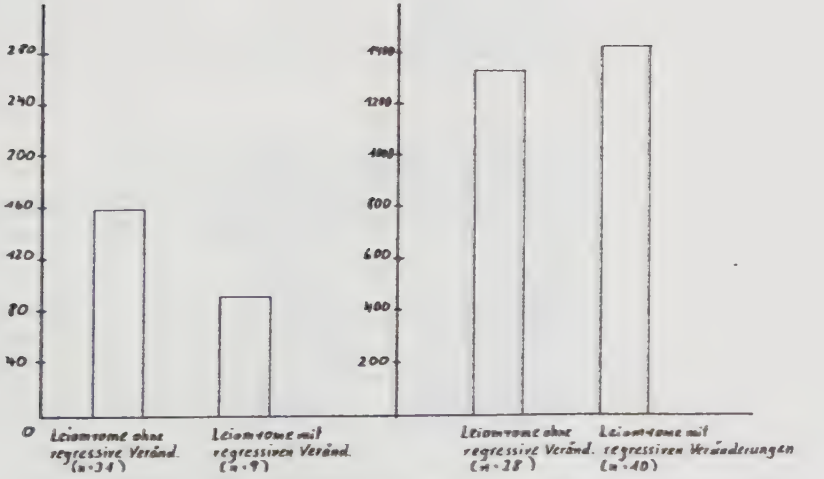
Nekrosen, cystische Erweichungen, Fibrosierungen, Ödeme, Verkalkungen, hämorrhagische Infarzierungen.

Bezugsgröße Protein: Leiomyome mit regressiven Veränderungen enthalten niedrigere Östradiol- und Progesteronrezeptorkonzentrationen, als Leiomyome ohne regressive Veränderungen. Beide Korrelationen sind nicht signifikant.

Bezugsgröße DNS: Die cytoplasmatischen Östradiolrezeptorkonzentrationen sind in Leiomyomen ohne regressive Veränderungen gegenüber den Leiomyomen mit regressiven Veränderungen erhöht. Die Differenz ist minimal und nicht signifikant.

Leiomyome mit regressiven Veränderungen enthalten geringfügig erhöhte Progesteronrezeptorkonzentrationen gegenüber den Myomen ohne regressive Veränderungen. Die Korrelation ist nicht signifikant.





...4.6. Durchschnittliche Rezeptorkonzentrationen von Leiomyomen mit-bzw. ohne regressiven Veränderungen.
Es bestehen keine signifikanten Korrelationen zw.den einzelnen

4.7. Beziehungen zwischen dem Alter der Patientinnen und dem durchschnittlichen Rezeptorengehalt der einzelnen Myomtypen, bzw. zur Rezeptormenge des Myometriums.

Als Kriterium für das Bestehen einer Korrelation dienen die von Reich (1964) angegebenen Beziehungen (Tabelle 1a).

Tab. 1a Beziehung zwischen Korrelationskoeffizient und Korrelation

absoluter Betrag von r	Korrelation
0 - 0,2	nicht vorhanden
0,2 - 0,5	schwach
0,5 - 0,75	mittelstark
0,75 - 0,95	stark
0,95 - 1	vollständig

r = Korrelationskoeffizient

Tab. 1b a) Östradiolrezeptoren in f mol/mg Protein; Korrelation des Alters der Pat. zu :

	Korrelationskoeffizient	Anzahl der Patientinnen
Myometrium	r = 0,72	n = 12
Gesamte Myome	r = 0,007	n = 45
subseröse Myome	r = 0,23	n = 12
submucöse Myome	r = 0,24	n = 10
intramurale Myome	r = 0,077	n = 13

b) Progesteronrezeptoren in f mol/mg Protein; Korrelation des Alters der Pat. zu:

	Korrelationskoeffizient	Anzahl der Patientinnen
Myometrium	r = 0,42	n = 12
Gesamte Myome	r = 0,053	n = 45
subseröse Myome	r = 0,06	n = 12
submucöse Myome	r = 0,46	n = 10
intramurale Myome	r = 0,08	n = 13

Tab. 1b. Es besteht keine Korrelation zwischen dem Alter der Patientinnen und dem Östradiol-bzw. Progesteronrezeptor-gehalt in Myomen. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Östradiolrezeptor-gehalt des Myometriums und dem Alter.

4.8. Schwankungsbreiten der Bezugsgrößen

Proteinschwankungsbreite (mg Gewebsprotein /8,3$\bar{3}$ mg Gewebe)

Gewebeart	Anzahl der Proben	Mittelwert (mg Gewebsprotein/8,3 mg Gewebe)
Myometrium	n = 12	M = 0,29
subseröse Myome	n = 18	M = 0,28
submucöse Myome	n = 10	M = 0,23
intramurale Myome	n = 13	M = 0,34

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede im Proteingehalt der verschiedenen Myomtypen und des Myometriums.

DNS-Schwankungsbreite (ug DNS/8,3$\bar{3}$ mg Gewebe)

Gewebeart	Anzahl der Proben	Mittelwert (ug DNS/8,3 mg Gewebe)
Myometrium	7	M = 27
subseröse Myome	9	M = 16
submucöse Myome	6	M = 20
intramurale Myome	6	M = 25

Der DNS-Gehalt der verschiedenen Gewebe zeigt keine signifikanten Unterschiede.

5) Diskussion der Ergebnisse

Das Auftreten von Myomen zeigt eine eindeutige Altersverteilung (Chalmers 1976):

- 50 % zwischen 40 und 50 Jahren
- 30 % im 4. Lebensjahrzehnt
- selten Myome vor dem 20. Lebensjahr

Nach Eintritt in die Menopause kommt es meist zum Wachstumsstillstand der Myome.

Diese typische Altersverteilung bei Myomen spricht für den Einfluß der Östrogene als Teilfaktor der Myomentstehung. Ursächlich diskutiert wird das Überwiegen der Östrogene gegenüber dem Progesteron. Dies erklärt auch die Rückbildung oder zumindest den Wachstumsstillstand der Myome in der Postmenopause, da sich die endogene Östrogenproduktion mit dem Erlöschen der Ovarialfunktionen vermindert. Gestützt wird diese These durch die Tatsache, daß folgende, oft mit erhöhten Östrogenspiegeln im Serum einhergehenden Zustände auch oft mit einem gehäuften Auftreten von Myomen verbunden sind (Chalmers 1976):

- Anovulatorische Zyklen
- Nulliparität (Urs. oft anovulator.Zyklen)
- Ovarielle Follikelzysten
- endometriale Hyperplasie
- Endometriumkarzinome
- Schwangerschaft

Für diese Annahme spricht ferner die Tatsache, daß eine antiöstrogene Therapie mit Progestagenen zur Wachstumshemmung des Uterus myomatosus führt (Goldzieher u.Mitarb. 1967) und daß zum anderen synthetische Östrogen/Progesteron Präparate eine Größenzunahme schon bestehender Myome bewirken (John u. Mitarb.1971). Das letztere ist allerdings nicht unbestritten (West 1970).
Töth u.Mitarb. (1969) hingegen bezweifeln die Rolle des Östrogenübergewichtes und des Progesteronmangels als Ursache der Myomentstehung. Sie untersuchten unter anderem die totale Östrogen- und Progesteronausscheidung bei Myompatientinnen. Die Werte lagen größtenteils im Normbereich. Es sollen nicht nur der „Hyperöstrinismus", sondern eine prolongierte, kontinuierliche Östrogenwirkung ausschlaggebend für die Myomentstehung sein. Hierzu könnten selbst geringe Östrogenmengen imstande sein.

Seewald u.Mitarb. (1971) fanden ebenfalls keine quantitativ veränderten Östrogenausscheidungen (Gesamtöstrogene im 24 h Urin) bei Myompatienten gegenüber den gesunden Vergleichspersonen. Sie machen für die Myomgenese keine vermehrte Östrogenproduktion verantwortlich, sondern vermuten einen gestörten oder veränderten Steroidmetabolismus.

Der Wert dieser Untersuchungen wird allerdings durch den Umstand, daß die Hormonbestimmungen nicht zum Zeitpunkt der Myomentstehung, sondern meistens erst nach Jahren im Stadium der bereits vollentwickelten Geschwulste vorgenommen wurden in Frage gestellt.

Detailliertere Vorstellungen über die Hormonabhängigkeit der Myomentstehung wurden von Hakimova (1968) publiziert. Der Autor sieht die Hauptursache nicht in der Hypersekretion von Östrogenen, sondern vielmehr in der Änderung der Östrogenfraktionsverhältnisse, die zu einer Störung des Zusammenwirkens aktiver und inaktiver Hormonformen führen. So hemmen Östriol und sein Epimer 16-Epiöstrol schon in sehr geringen Mengen das Gebärmutterwachstum, welches durch Östron und Östradiol hervorgerufen worden ist. Typisch für Myomkranke sei eine Verminderung der Konzentration der Inhibitoren der aktiven Fraktionen, also des Östriols und seiner Epimere. Hierdurch überwiege die wachstumsstimulierende Wirkung der aktiven Östrogenfraktionen (Östron, Östradiol), was zu einer pathologischen herdförmigen Hyperplasie der Muskelgewebe eines rezeptiven Organs, des Uterus, führen solle. Er schließt nicht aus, daß ein Mangel oder eine Störung der Enzymsysteme, welche die Biosynthese des Östriol aus dem Dehydroepiandrosteron bewirken, letztlich zu einer Verminderung der Biosynthese dieser wachstumshemmenden Östrogenfraktionen führt.

Um einen tieferen Einblick in die Pathogenese der Myomentstehung zu erhalten, ist es notwendig, die Wechselwirkung Hormon-Zelle genauer zu untersuchen. Hier gibt die Vorstellung vom Wirken der Steroidhormone an ihrem Rezeptor einen möglichen Ansatzpunkt, obgleich die Angaben zum Teil widersprüchlich sind. Die Theorie von der Wirkung der Steroidhormone geht von folgender Modellvorstellung aus:

Steroidhormone müssen zur Entfaltung ihrer Wirkung im Erfolgsorgan erst an spezifische Proteine, sog. Rezeptoren gebunden werden.

Diese Rezeptorproteine sind spezifisch für biologisch aktive Östrogene (Östrogenrezeptoren) und spezifisch für biologisch aktive Gestagene (Progesteronrezeptoren) und können von den Serumeiweißen, wie Sexualhormonbindendes Globulin und Cortisolbindenden Globulinen unterschieden werden (Wilson u.Mitarb.1980)

Folgende Vorgänge, die derzeit noch nicht als völlig geklärt gelten können, spielen sich bei der Interaktion zwischen Östrogenen und ihren Zielzellen ab:

Östradiol aus dem Extrazellulärraum wird im Zytoplasma an den cytoplasmatischen Rezeptor gebunden. Dieser Hormon-Rezeptorkomplex wandert in den Zellkern und verbindet sich dort mit dem Kernrezeptor zu einem Dreierkomplex (Kernrezeptor-Steroidhormon-Cytoplasmat. Rezeptor), wobei der Kernrezeptor vom Chromatin abgelöst wird. Dieser Dreierkomplex gelangt anschließend zurück in das Zytoplasma und wird dort abgebaut.
(Balancehypothese Wagner 1972, Jungblut u.Mitarb.1979)
Die Bindung beziehungsweise Ablösung des Kernrezeptors vom Chromatin stellt möglicherweise eine Genaktivierung dar und führt so über die Stimulierung der DNS abhängigen m-RNS zur Synthese spezifischer Proteine und damit zur Stimulierung des Uteruswachstums (Pollow u.Mitarb. 1978, Eisenfeld 1976)

Es darf allerdings nicht unerwähnt bleiben, daß der Begriff "Rezeptor" vornehmlich einen funktionellen Begriff darstellt, da die zwischen Steroidhormon und Rezeptor ablaufenden, bzw. die durch diese Verbindung induzierten intrazellulären Reaktionsabläufe adäquaten molekularen Mechanismen noch nicht hinreichend geklärt sind. Als Rezeptoren bezeichnet man Proteine, die als Bestandteile der Zielzellen aufgrund ihrer hohen Affinität selektiv mit den entsprechenden Steroidhormonen reagieren (Schlüssel-Schloß Prinzip) und somit die Grundlage für die nachfolgenden intrazellulären Reaktionsabläufe, wie z.B. die Proteinsynthese, darstellen. Dabei entscheidet vornehmlich die Quantität des Rezeptorenbesatzes der verschiedenen Organe über die unterschiedliche Wirkungsstärke der entsprechenden Steroidhormone (Träger 1977).

Mittlerweile wurden cytoplasmatische- und Kernrezeptoren auch für Progesteron und andere Steroidhormone nachgewiesen.

Weiterhin hat sich gezeigt, daß exogen zugeführtes Östrogen die Synthese neuer cytoplasmatischer Östrogen- und Progesteronrezeptoren fördert (Seewald u.Mitarb. 1971, Wilson u.Mitarb.1980, Jänne u.Mitarb. 1976), während exogenes Progesteron die cytoplasmatischen Östrogen- und Progesteronrezeptoren vermindert. (Wilson u.Mitarb. 1980, Pollow u.Mitarb. 1978, Batra 1979).

Die Bestimmung der Steroidhormonrezeptoren kann mittels folgender Methoden durchgeführt werden (zit.n. Jungblut et al, 1972):

1) Dichtegradientenzentrifugation
2) Kohleadsorptionstechnik (=Charcoal Methode) nach Korenmann, Tulchinsky, Eaton (1970)
3) Glasstaubadsorptionsmethode nach Clark und Gorski (1969)
4) Die Fällung der Hormon-Rezeptor-Komplexe mit Protamin nach Steggles und King (1969)
5) Sephadexchromatographie nach Puca und Bresciani (1968)
6) Agargelelektrophorese nach Wagner(1970, 1972,1978).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Konzentrationen freier cytoplasmatischer Östradiol- und Progesteronrezeptoren in menschlichen Myomen und Myometrium nach Inkubation mit sättigenden Konzentrationen von radioaktiven Hormonen bestimmt. (Agargelelektrophorese nach Wagner) Hierbei wurden die beiden Bezugsgrößen DNS und lösliches Gewebsprotein benutzt. Für den Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen mit den Resultaten anderer Autoren wird die in der Literatur vorherrschende Bezugsgröße "Protein" in der Diskussion verwendet. Dies erscheint auch insofern sinnvoll, da der DNS-Gehalt nach eigenen Erfahrungen in weit größerem Ausmaß (je nach Gewebeart) schwankt als der Proteingehalt der Tumoren.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Myome zeichnen sich durch folgende Charakteristika aus:

1) Die Progesteronrezeptorkonzentrationen liegen über den vergleichbaren Östradiol-rezeptorkonzentrationen.

2) Myome enthalten signifikant erhöhte Östradiol-rezeptorkonzentrationen gegenüber dem Myometrium. Die Progesteronrezeptorkonzentrationen sind in Myomen gegenüber dem Myometrium zwar erhöht, die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

   Zu diesem Ergebnis gelangte auch Wilson (1980), hingegen fanden Puukka u.Mitarb. (1976) keine signifikanten Abweichungen der Östradiolrezeptorkonzentrationen.

3) Innerhalb des ovulatorischen Zyklus verhalten sich die Rezeptorkonzentrationen in Myomen folgendermaßen:

   Die Konzentrationen für Östradiolrezeptoren sind in der Proliferationsphase signifikant erhöht gegenüber denen der Sekretionsphase.

Die Progesteronrezeptorkonzentrationen sind hingegen in der Proliferationsphase nur mäßig erhöht.

Interessant wäre es zu erfahren, ob diese Hormonrezeptorkonzentrationen mit den Serumwerten der entsprechenden Steroide bei den untersuchten Patienten korrelieren, denn ein hoher Östradiolspiegel im Blut könnte zu einer Vermehrung der Progesteronrezeptoren und einer Verminderung der nachweisbaren (unbesetzten) Östradiolrezeptoren führen. Trotzdem könnte in diesem Fall die Zahl der mit der Gelelektrophorese nicht nachweisbaren (besetzten) Östradiolrezeptoren angestiegen sein. Dies liegt evtl. darin begründet, daß bei hohen Östrogenserumspiegeln das Phänomen der "Maskierung" des Östrogenrezeptors auftreten soll (über 300 pg/ml Serum), d.h. die Östrogenrezeptoren sind durch Östrogene alle besetzt und lassen sich mit den üblichen Rezeptorbestimmungen nicht mehr nachweisen (Maas u.Mitarb.1975)

Zwar fanden Puukka u.Mitarb.(1976) keine Korrelation zwischen den cytoplasmatischen Östrogenrezeptorkonzentrationen in Myomen und dem 17-ß-Östradiolserumspiegel, jedoch differenzierten sie nicht nach Zyklusphasen.

Verschiedene Autoren untersuchten diesen Zusammenhang im Myometrium.

Giannopoulos und Tulchinsky (1979) fanden höhere Progesteronrezeptorkonzentrationen in der Proliferationsphase als in der Sekretionsphase. Da die Progesteronserumwerte in der Proliferationsphase gegenüber der Sekretionsphase erniedrigt sind, korreliert die Anzahl der unbesetzten cytoplasmatischen Progesteronrezeptoren gegensätzlich zur Höhe des Progesteronserumspiegels (Jänne u.Mitarb.1976). Es liegt der Schluß nahe, daß exogen zugeführtes Progesteron seine eigenen Rezeptoren vermindert, indem der Rezeptor durch das Hormon besetzt wird. Dies steht in Einklang mit den Arbeiten verschiedener Autoren. (Wilson u.Mitarb. 1980, Pollow u.Mitarb.1978,Batra 1979)

In der Proliferationsphase wurden gegenüber der Sekretionsphase relativ hohe Östradiolrezeptorkonzentrationen gefunden. Allerdings wurde kein Myomgewebe, sondern Myometrium (Trams u.Mitarb.1973) beziehungsweise Endometrium (Pollow u.Mitarb. 1975, Eisenfeld 1976) untersucht.

4) Große Myome enthalten signifikant höhere Östradiolrezeptorkonzentrationen, und (nicht signifikant) erniedrigte Progesteronrezeptorkonzentrationen im Vergleich zu kleinen Myomen.

Dieser Befund könnte den Schluß nahelegen, daß das Myomwachstum mit der Konzentration an Östradiolrezeptoren im Myomgewebe zunimmt, während die Konzentration der Progesteronrezeptoren mit der Größe des Myoms (nicht signifikant) abnimmt. Hierfür spricht auch die Tatsache, daß Myome prinzipiell signifikant höhere Östradiolrezeptorkonzentrationen enthalten als Myometrium. (s.2.) Durch die Zunahme der cytoplasmatischen Östradiolrezeptorkonzentrationen in Myomen läßt sich eventuell die Empfindlichkeit der Myome auf exogene und endogene Östrogene erklären. So ist bekannt, daß es bei Schwangerschaft, anovulator. Zyklen, ovariellen Follikelzysten, endometrialer Hyperplasie und anderen, oft mit erhöhten Östrogenserumspiegeln einhergehenden Zuständen zu einem vermehrten Myomwachstum kommt. Hierdurch wird die These gestützt, daß Östrogene, möglicherweise über eine Zunahme der cytoplasmatischen Östradiolrezeptorkonzentrationen das Myomwachstum fördern.

Es erscheint sinnvoll die Anwesendheit von Progesteronrezeptoren in Myomen bei der Therapie dieser Krankheit zu nutzen, da eine Behandlung mit Progesterongaben eine Abnahme der Östradiolrezeptoren erwarten läßt. Durch diesen „ antiöstrogenen" Effekt der Gestagene könnte die Ansprechbarkeit des Gewebes auf Östrogene vermindert werden und so eventuell ein Wachstumsstillstand des Myoms eintreten.

5) In Leiomyomen ohne regressiven Veränderungen lassen sich höhere Steroidrezeptorkonzentrationen nachweisen, als in Myomen schlechter Vitalität.

Hierzu liegen keine vergleichbaren Ergebnisse vor, jedoch ist zu erwarten, daß die Degeneration der Myome (Verkalkung etc.) auch zu einer Zerstörung von Rezeptoren führt.

Die Abnahme der Östradiol Rezeptorkonzentrationen in Myomen mit regressiven Veränderungen schränkt allerdings die oben gemachten Überlegungen zur Therapie ein, denn Myome minderer Vitalität werden auf Progesterongabe aufgrund ihres niedrigen Östradiolrezeptorbesatzes weniger gut ansprechen, als Myome besserer Vitalität. Andererseits läßt die Größe der Myome zwar keine Rückschlüsse auf die Vitalität und somit auf den Erfolg einer Progesterontherapie zu, da große Myome jedoch in der Regel mehr Rezeptoren enthalten als Kleine, wird der Wert einer Hormontherapie nicht grundsätzlich in Frage gestellt.

6) In Myomen von Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva nahmen, wurden, gegenüber „Nichtpillenpatientinnen", höhere Progesteronrezeptorkonzentrationen gefunden. Die Unterschiede sind aber nicht signifikant.

Die Östradiolrezeptorkonzentrationen bei „Pillen" -beziehungsweise „Nichtpillenpatientinnen waren in etwa gleich hoch.

Vergleichbare Untersuchungen an Myomen liegen nicht vor.

Eiletz u.Mitarb.(1980) untersuchten den Rezeptorengehalt von Pillenpatientinnen im Myometrium. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß die Östradiolrezeptoren und die Progesteronrezeptorkonzentrationen bei „Pillenpatientinnen" zwischen den Werten der Proliferations- und der Sekretionsphase von „Nichtpillenpatientinnen" liegen.

Sanborn u.Mitarb.(1977) befaßten sich mit vergleichbaren Untersuchungen des Endometriums. Bei den Autoren entsprachen die beiden Steroidrezeptorkonzentrationen von„ Pillenpatientinnen" den Werten der Proliferationsphase normal zyklischer Frauen.

Bei den vorliegenden Untersuchungen von Myomen ergaben sich bei "Pillenpatientinnen" folgende nichtsignifikante Verhältnisse: Die Östradiolrezeptorkonzentrationen lagen zwischen denen der Proliferationsphase und Sekretionsphase, wie bei Eiletz u.Mitarb.(1980), während die Progesteronrezeptorkonzentrationen unter den Werten beider Zyklusphasen lagen. Wichtiger als diese Einordnung erscheint jedoch der Vergleich der Rezeptorkonzentrationen, zwischen „Pillen"bzw.„Nichtpillenpatientinnen",denn der Progesteronanteil hormoneller Kontrazeptiva könnte bewirken, daß die Myome der „Pillenpatientinnen" niedrigere Progesteron- und Östradiolrezeptorkonzentrationen vorweisen, als bei „Nichtpillenpatientinnen". Dieses trifft bei den vorliegenden Progesteronrezeptorkonzentrationen auch zu, während die Östrogenrezeptorkonzentrationen keine eindeutige Aussage zulassen.

7 a) Es besteht keine Korrelation zwischen Lebensalter und Östradiol- beziehungsweise Progesteronrezeptorkonzentration in Myomen.

Es wurde versucht, bestimmten Altersklassen durchschnittliche Rezeptorenbefunde bei verschiedenen Myomtypen zuzuordnen (s.Tabelle 1). Die sich ergebenden Korrelationskoeffizienten zeigen, daß eine Zuordnung von durchschnittlichen Werten für Progesteronrezeptoren beziehungsweise Östradiolrezeptoren zu den einzelnen Myomtypen nicht möglich ist, da der Korrelationskoeffizient (Ausnahme Myometrium) zu niedrige Werte aufweist.

Dieser Befund steht in Einklang mit den Aussagen von Puukka u.Mitarb (1976), welche herausfanden, daß die Kapazität cytoplasmatischer Östradiolrezeptoren in Myomen keine Tendenz zeigt mit dem Alter der Patientinnen zuzunehmen und mit Wilson u. Mitarb. (1980) welche ebenfalls keine signifikanten Korrelationen zwischen Östradiol- beziehungsweise Progesteronrezeptoren und dem Alter der Patienten fanden.

7 b) Im Myometrium nehmen offenbar die Östradiol-rezeptorkonzentrationen mit steigendem Alter zu, während für Progesteronrezeptoren keine Korrelation mit dem Alter besteht.

Die Ergebnisse decken sich mit denen von Eiletz u.Mitarb. (1980) und Pollow u.Mitarb.(1978), welche im Myometrium alter Patientinnen sehr hohe Östradiol- und niedrige Progesteron-rezeptorenwerte nachwiesen.

Diese Werte sind nicht durch die Vorstellung über den Einfluß der Hormone auf die Rezeptor-konzentrationen zu erklären, denn die Post-menopause ist vor allem durch Östrogenmangel gekennzeichnet und sollte somit eher eine Abnahme der beiden Steroidrezeptorkonzen-trationen mit zunehmendem Alter in Myomen und Myometrium erwarten lassen.

Auch bei Mammakarzinomen finden sich generell in der Postmenopause höhere Östrogenrezeptor-konzentrationen. Dies ist möglicherweise darin begründet, daß ein Teil der Rezeptorkapazität in der Prämenopause durch den höheren Östradiol-spiegel besetzt und damit "maskiert" ist.
(Henningsen u.Mitarb. 1980)

Zusammenfassend kann man die These aufstellen, daß das Myomwachstum durch Östrogene gefördert, beziehungsweise durch Progesterongaben gehemmt wird. Dies ergibt sich auch aus den derzeit geltenden Vorstellungen über die Wirkung der Hormone am Rezeptor, die besagen, daß eine Östrogenzufuhr die Konzentration beider cytoplasmatischer Steroidrezeptorenarten erhöht (Wilson u.Mitarb. 1980 ,Jänne u.Mitarb.1976 , Hsueh u.Mitarb. 1976),während Progesterongaben die Cytoplasmatischen Östradiol- und Progesteronrezeptoren vermindern. (Wilson u.Mitarb. 1980, Pollow u. Mitarb. 1978, Batra u.Mitarb. 1979)

Wenn ein hoher Gehalt an Östradiolrezeptoren durch hohe exogene Östrogenzufuhr verursacht wird, kann man weiterhin daraus schließen, daß Gewebe mit hohen Östradiolrezeptorkonzentrationen durch Östrogenzufuhr besonders rasch wachsen. Da sich diese hohen Rezeptorkonzentrationen in Myomen (gegenüber Myometrium) bzw. in großen Myomen (gegenüber kleinen Myomen) tatsächlich wiederfinden, spricht auch dies dafür, daß Östrogene das Myomwachstum fördern.Dabei entwickeln sich möglicherweise solche Uterusbereiche vorwiegend myomatös, deren Muskelzellen (im Sinne einer gewissen biologischen Variabilität) a priori einen höheren "Besatz" an Östrogenrezeptoren aufweisen, als die Muskelzellen benachbarter uteriner Bezirke.

Würden Östrogene das Myomwachstum nicht fördern, wäre zu erwarten, daß das Myometrium gegenüber den Myomen etwa gleich hohe Östradiolrezeptorkonzentrationen aufweist, beziehungsweise in kleinen Myomen etwa gleich hohe Östradiolrezeptorkonzentrationen nachzuweisen sind, wie in großen. Letzteres trifft nur für die Progesteronrezeptorkonzentrationen zu und spricht für die These, daß Progesteron das Wachstum von Myomen zumindest nicht fördert.

6) Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Untersuchung soll einen Beitrag zur Klärung der Frage leisten, inwieweit das Wachstum von Myomen von den Konzentrationen der Hormonrezeptoren (Östradiol- und Progesteronrezeptoren) im Myometrium abhängt.

Die wesentlichsten Ergebnisse sind:

- Bei allen untersuchten Myomen (u.Myometrien) liegen die Progesteronrezeptorkonzentrationen über den vergleichbaren Werten der Östradiolrezeptorkonzentrationen. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

- Myome enthalten jedoch signifikant erhöhte Östradiol-, dagegen keine signifikant erhöhten Progesteronrezeptorkapazitäten gegenüber dem Myometrium.

- Die Östradiolrezeptorkonzentrationen sind in der Proliferationsphase singnifikant erhöht gegenüber denen der Sekretionsphase. Die entsprechenden Progesteronrezeptorkonzentrationen sind hingegen in der Proliferationsphase nicht signifikant erhöht.'

- Große Myome enthalten signifikant höhere Werte an Östradiolrezeptoren gegenüber den Östradiolrezeptorkonzentrationen kleiner Myome. Die Progesteronrezeptorkonzentrationen in großen Myomen sind gegenüber den vergleichbaren Rezeptorkonzentrationen in kleinen Myomen nicht signifikant erniedrigt.

- In Leiomyomen ohne regressive Veränderungen lassen sich mehr Östradiol- und Progesteronrezeptoren nachweisen als in Leiomyomen mit regressiven Veränderungen. Die Ergebnisse sind allerdings nicht signifikant.

- In Myomen von Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva nahmen, wurden höhere Progesteronrezeptorkapazitäten gefunden, als bei „ Nichtpillenpatientinnen." Die Verhältnisse sind nicht signifikant.

  Die Östradiolrezeptorkonzentrationen in Myomen von „Pillen"-beziehungsweise „Nichtpillenpatientinnen" waren in etwa gleich hoch.

- Es besteht keine Korrelation zwischen dem Lebensalter und den Östradiol-beziehungsweise Progesteronrezeptorkonzentrationen in Myomen.

Diese Ergebnisse erhärten die These, daß Östrogene das Wachstum von Myomen fördern, während Gestagene wachstumshemmend wirken können. Sie stehen mit unseren heutigen Vorstellungen von der Wirkungsweise der Östrogene und Gestagene über ihre entsprechenden Rezeptoren in Einklang. Östrogenzufuhr erhöht die cytoplasmatischen Östradiol- und Progesteronrezeptorkonzentrationen, während Progesteronzufuhr beide Rezeptorarten vermindert.

7) Klinische Folgerungen

Bei der Verordnung von Östrogenen sollte immer an die Möglichkeit gedacht werden, daß diese Hormone das Myomwachstum fördern können. Über eine Zunahme der Östradiolrezeptoren in schon vorbestehenden Myomen wird die Empfindlichkeit dieses Gewebes gegenüber Östrogenen noch gesteigert. Dies kann letztlich-über die Stimulierung der Proteinsynthese- zu vermehrtem Wachstum der Myome führen.

Myome enthalten aber auch Progesteronrezeptoren. Diese Tatsache sollte man sich bei der Therapie dieser Geschwülste zunutze machen, da Progesteronzufuhr eine Abnahme der Östradiolrezeptoren erwarten läßt. Hierdurch wird die Ansprechbarkeit dieser Tumoren auf endogene und exogene Östrogene vermindert und so evtl. ein Wachstumsstillstand eintreten.

Es könnte daher sinnvoll erscheinen, durch die Verordnung einer „nur Gestagenpille" (z.B.Microlut^{R}, Exlutona ^{R}) das Spektrum der Myomtherapie zu erweitern. In diesem Zusammenhang müßte allerdings noch erarbeitet werden, in welchen Dosierungen Gestagene das Myomwachstum auch tatsächlich inhibieren können.

8) Literaturverzeichnis

Literatur

Anderson J.,Peck E., Clark J.: Estrogen-Induced Uterine Responses and Growth:Relationship to Receptor Estrogen Binding by Uterine Nuclei. Endocrinology.96:160 (1975).

Batra S: Uterine Progesterone after Progesterone Treatment: On the Disappearance of Cytosolic Progesterone Receptors in Myometrium. Journal of Steroid Biochemistry.Voll.11; 407 (1979).

Bayard F., Damilano S., Robel P., Emile E.: Cytoplasmic and Nuclear Estradiol and Progesterone Receptors in Human Endometrium, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 46(4):635 (1978).

Chalmers J: Uterine fibroids. Nursing Times London 72 (43); 1572 (1976).

Clark J.Gorski G: Biochem. Biophys. Acta, 192; 508 (1969).

Crocker S., Milton P., King R. : Uptake at 6,7-^{3}H Oestradiol-A7ß by normal and abnormal human endometrium.J.Endocr., 62; 145 (1974)

Dische Z.: The nucleic acids I : 286 (1965)

Dubrauszky V.: Gebärmuttermyom und Schwangerschaft. Med.Klin. 70, 22; 965 (1975).

Eiletz J., Genz T., Pollow K., Schmidt-Gollwitzer, M.: Sex Steroid Levels in Serum, Myometrium, and Fibromyomata in Correlation with Cytoplasmic Receptors and 17ß-HSD Activity in Different Age-Groups and Phases of the Mestrual Cycle, Archives of Gynecology 229; 13 (1980).

Eisenfeld A.: Estrogen Receptors, Clincial Obstetrics and Gynecology, Vol, 19; 767 (1976).

Evans L., Hähnel R.: Oestrogen Receptors in Human Uterine Tissue. J.Endocr., 50; 209 (1971).

Evans L., Martin J., Hähnel R.: Estrogen Receptor Concentration in Normal and Pathological Human Uterine Tissues. J.Clin. Endocrinol Metab. 38:23 (1974).

Farber M., Conrad S., Heinrichs W., Herrmann W.: Estradiol Binding By Fibroid Tumors and Normal Myometrium. Obstet Gynecol. 40 (4):479 (1972).

Gabb R., Stone G.: Uptake and Metabolism of Tritiated Oestradiol and Oestrone by Human Endometrial and Myometrial Tissue in Vitro. J.Endocr. 62; 109 (1974).

Giannopoulos G., Tulchinsky D.: Cytoplasmic and Nuclear Progestin Receptors in Human Myometrium during the Menstrual Cycle and in Pregnancy at Term. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 49:100 (1979).

Goldzieher J., Maqueo M., Ricaud L., Aquilar J., Canales E.: Induction of degenerative changes in uterine myomas by high-dosage progestin therapy. Am.J.Obstet Gynecol. 96 (8): 1078 (1967)

Hähnel R., Twaddle E., Ratajczak T.: The specificity of the Estrogen Receptor of Human Uterus. Journal of Steroid Biochemistry Vol. 4: 21 (1973).

Hakimova S.: Die Rolle der Hormone in der Genese der Fibromyome der Gebärmutter. Zentralblatt Gynaekol., 90 (47): 1588 (1968)

Haukkamaa M., Luukkainen T.: The cytoplasmic Progesterone Receptor of Human Endometrium During. The Mestrual Cycle. Journal of Steroid Biochemistry. Vol. 5: 447 (1974)

Henningsen B., Linder F., Steichele C.; Endocrine Treatment of Breast Cancer; A New Approach. Springer Verlag (1980)

Hsueh A., Peck E., Clark J.: Progesterone antagonism of the oestrogen receptor and oestrogen-induced uterine growth. Nature (London) 254:337 (1975)

Hsueh A., Peck E., Clark J.: Control of Uterine Estrogen Receptor Levels by Progesterone. Endocrinology 98:438 (1976)

Jänne O., Kontula K., Luukkainen T., Vihko, R.: Oestrogen-Induced Progesterone Receptor in Human Uterus. Journal of Steroid Biochemistry, Vol.6: 501 (1975)

Jänne O., Kontula K., Vihko R.: Progestin Receptors in Human Tissues: Concentrations and Binding Kinetics. Journal of Steroid Biochemistry, Vol.7: 1061 (1976)

Jänne O., Kauppila A., Kontula K., Syrjälä P., Vihko R.: Female Sex Steroid Receptors in Normal, Hyperplastic and Carcinomatous Endometrium. The Relationship to Serum Steroid Hormones and Gonadotropins and Changers During Medroxyprogesterone Acetate Administration. Int.J.Cancer. 24; 545 (1979)

Jaluvka V.: Uterus myomatosus im geriatrischen Operationsgut. Geburtsh.u.Frauenheilk. 35: (1975)

Jensen E., DeSombre E.: Mechanism of Action of the Female Sex Hormones. Annu.Rev.Biochem. 41; 203 (1972)

John H., Martin R.: Growth of Leiomyomata with Estrogen-Progesteron Therapy. Journal reproductive medicine 6 (2): 56 (1971)

Jungblut, P.W. Hughes S., Huges A., Wagner R.K.: Evaluation of voriaus methrels for the assay of cytoplasmic oestrogen receptas in extracts of calf uterin an human breastcancer. Acta Endocrenologica 70:185 (1972)

Jungblut P., Hughes A., Gaues J., Kallweit E., Maschler I., Parl Fr., Sierralta W., Szendro P., Wagner R.: Mechanisms Involved in the Regulation of Seroid Receptor Levels. Journal of Steroid Bio-

Korenman S., Tulchinsky D., Eaton W.: Karolinska Symposia on Research Methods in Reproductive Endocrinologie, and Symposium. Steroid Assav by Protein binding (1970)

Kreitmann B., Bugat R., Bayard F.: Estrogen and Progestin Regulation of the Progesterone Receptor Concentration in Human Endometrium, J Clin Endocrinol Metab. 49:926 (1979)

Levy C., Robel P., Gautray J., Brux J., Verma U., Descomps B., Baulieu E.: Estradiol and progesterone receptors in human endometrium: Normal and abnormal menstrual cycles and early pregnancy. Am.J.Obstet Gynecol. 136:646 (1980)

Limpaphayom K., Lee C., Jacobsen H., King T.: Estrogen receptor in human endometrium during the menstrual cycle and early pregnancy. Am.J.Obstet. Gynecol. 111; 1064 (1971)

Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall,R.J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. J.Biol.Chem. 193:265(1951)

Maas H., Engel B., Nowakowski H., Stolzenbach G.,Trams G.: Estrogen receptors in human breast cancer and clinical correlations. In:McGuire W., Carbone P.and Vollmer E.; Oestrogen Receptors in Human Breast Cancer. Raven Press, New York (1975)

MacLaughlin D., Richardson G.: Progesterone Binding by Normal and Abnormal Human Endometrium. J.Clin Endocrinol Metab. 42:667 (1976)

Martin P., Rolland P., Gammerre M., Serment H.,Toga M.: Estradiol and progesterone receptors in normal and neoplastic endometrium:correlations between receptors, histopathological examinations and clinical responses under progestin therapy.Int.J.Cancer 23: 321 (1979)

Meinel K., Keller J.: Zevikalmyome als Geburtshindernis. Zentralblatt Gynekol.93:1183 (1971)

Miller B., Murphy L., Stone G.: Hormone receptor levels and hormone, RNA and protein metabolism in the genital tract during the oestrous cycle of the ewe. J.Endocr. 73:91(1977)

Mittelstrass H.: Genese und Anatomie der Uterusmyome. In: Biologie und Pathologie des Weibes, Bd.IV/1, hsg. von L.Seitz, A.Amreich; Urban & Schwarzenberg!, Berlin(1955)

Pollow K., Lübbert H., Boquoi E., Pollow B.: Progesterone Metabolism in Normal Human Endometrium During the Mestrual Cycle and in Endometrial Carcinoma. J.Clin Endocrinol. Metab. 41:729 (1975)

Pollow K., Lübbert H., Boquoi E., Kreuzer G., Pollow B.: Characterization and Comparison of Receptors for 17ß-Estradiol and Progesterone in Human Proliferative Endometrium and Endometrial Carcinoma. Endocrinology 96:319 (1975)

Pollow K., Geilfuß J., Boquoi E., Pollow B.: Estrogen and Progesterone Binding Proteins in Normal Human Myometrium and Leiomyoma Tissue. J.Clin.Chem.Clin.Biochem.Vol.16: 503 (1978)

Puca G., Bresciani F., Europ.J.Cancer, 3: 475 (1968)

Puukka M., Kontula K., Kauppila A., Jänne O., Vihko R.: Estrogen Receptor in Human Myoma Tissue. Molecular and Cellular Endocrinology HZ 568 (6):35 (1976)

Ramm B., Hofmann G.: Biomathematik und mediz.Statistik. Enke Verlag: 147 (1976)

Reich T.: Idee und Praxis der med. Statistik Verlag H.Huber Bern und Stuttgart (1964)

Rodriquez J., Sen K., Seski J., Menon M., Johnson T.,Menon K.: Progesterone binding by human endmetrial tissue during the proliferative and secretory phases of the menstrual cycle and by hyperplastic and carcinomatous endometrium. Am.J.Obstet. Gynecol. 133:660 (1979)

Ruh T., Baudendistel L., Nicholson W., Ruh M.: The Effects of Antioestrogens on the Oestrogen Receptor. Journal of Steroid Biochemistry, Vol. 11: 315 (1979)

Sachs L.: Angewandte Statistik. Springer Verlag: 230 (1978)

Sanborn B., Held B., Kuo H.: Specific Estrogen Binding Proteins in Human Cervic, Journal of Steroid Biochemistry, Vol. 6; 1107 (1975)

Sanborn B., Kuot H., Held B.: Estrogen and Progestogen Binding site Concentrations in Human Endometrium and Cervix Throughout the Mestrual Cycle and in Tissue from Women taking oral Contraceptives. Journal of Steroid Biochemistry, Vol.99: 951 (1978)

Seewald H., Carol W., Ullrich H.: Bestimmung der Gesamtöstrogene bei Myompatientinnen vor und nach operativer Therapie. Endokrinologie, 58 (1): 55 (1971)

Simon R., Henderson B., Don S., Schalch S.: Estrogen receptors in the human uterus. Americ.J.Obstet. Gynecol. 112: 762 (1972)

Singhabhandhu, B., Akin J., Ridley J., Gray S., Skandalakis J.: Giant Leiomyoma of the Uterus. Am Surg. 39:391 (1973)

Spellacy W., Le Maire W., Buhi W., Birk S., Bradley B.: Plasma Growth Hormone and Estradiol Levels in Women with Uterine Myomas. Obstet.Gynecol. 40 (6): 829 (1972)

Stearns H.: Uterine Myomas: Clinical and Pathologic Aspects. Postgrad.Med. 51: 165 (1972)

Steggles A.W., King R.J.: The use of Protamine to Study (6,7-^{3}H) Oestradiol-17ß Binding in Rat Uterus. Biochem.J. 118:695 (1970)

Tamaya T., Motoyama T., Ohono Y.: Estradiol-17ß-Progesterone and 5a-Dihydrotestosterone Receptors of Uterine Myometrim and Myoma in the Human Subject. Journal of Steroid Biochemistry. Vol. 10: 615 (1979)

Terenius L., Lindell A., Persson B.: Binding of Estradiol-17ß to Human Cancer Tissue of the Female Genital Tract. Cancer Research 31: 1895 (1971)

Thi M., Baulieu E., Milgrom E.: Comparison of the Characteristics and of the Hormonal Control of Endometrial and Myometrial Progesterone Receptors. J.Endocr.: 349 (1975)

Toft D., Gorski G., A receptor molecule for estrogens isolations from rat uterus and preliminary identification. Proc. Nat. Acad.Sci.u.s., 55: 1574(1966)

Torpin R., Pund E., Poeples U.: The etiologie and pathologie factors in a series of 1741 fibromyomas of the uterus. Amer.J.Obstet.Gynec. 44:569 (1942)

Töth F., Primász Pl, Dömötöri J.: Hormonale und histologische Untersuchungen bei Uterusmyomen. Zeitschrift Geburtshilfe Perinato., 170 (2):

Träger L.: Steroidhormone, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1977)

Trams G., Engel B., Lehmann F., Maass H.: Specific Binding of Oestradiol in Human Uterine Tissue. Acta Endocrinologica 72:351 (1973)

Trams G., Lehmann F., Maass H.: Nachweis spezifischer Oestradiolrezeptoren im Uterus des Menschen unter verschiedenen endokrinen Bedingungen. Arch.Gynaekol., 214 (1): 420 (1973)

Tsibris J., Cazenave C.: Distribution of cytoplasmic estrogen and progesterone receptors in human endometrium. AmJ.Obstet.Gynecol. 132:449 (1978)

Tykal P., Mettler L.: Die Bindung der Steroid-Hormone in Myomen. Arch.Gynaekol. 214:421 (1973)

Wagner R.K.: Symp.Dtsch.Ges.Endokr. 16(1970) 407

Wagner R.: Characterization and Assay of Steroid Hormone Receptors and Steroid-Binding Serum Proteins by Agargel Electrophoresis at Low Temperature, Hoppe-Sayler's Z.physiolog.Chemie, Bd. 353: 1235 (1972)

Wagner R.: Extracellular and intracellular steroid Binding Proteins. Properties, discrimination, assay and clinical application. Acta Endocrinologica 88, Suppl. 218 (1978)

West B.: Effects of Certain Contraceptive Pills on Uterine Myomas. North Carolina Medical Journal 31: 14 (1970)

Wilson E., Yang F., Rees E.: Estradiol and Progesterone Binding in Uterine Leiomyomata and in Normal Uterine Tissues. Obstet.Gynecol, 55 (1):20 (1980)

9) Anhang Originaldaten

fmol Östradiol-rezeptoren/mg Protein	Gewebe-art	Zyklus-phase	Lebens-alter in Jahren	Regressive Veränder-ungen	Orale kontra-zeptiva	Myom-größe in cm
0,000	ssM	S	nb	-	nb	2
0,000	M		45		+	
1,006	smM	S	45	-	-	4
1,564	imM	p	37	+	nb	6
1,099	ssM	p	47	-	+	2,5
3,801	ssM	nb	43	-	nb	1o
2,422	M		43		-	
2,976	smM	nb	42	+	+	2,5
0,116	imM	S	43	-	+	1
3,069	imM	p	45	nb	nb	4
3,523	imM	p	36	-	-	4
5,482	ssM	p	36	-	-	o,5
4,247	M		39		+	
4,132	M		45		-	
3,754	ssM	S	45	+	nb	3,5
9,199	imM	p	34	+	+	2,5
6,153	ssM	p	33	nb	+	4
1,241	imM	p	46	nb	-	4
7,455	ssM	p	45	nb	nb	5
2,151	ssM	S	46	+	+	2,5
8,821	ssM	p	39	-	+	1
4,534	imM	p	43	+	nb	6
2,022	ssM	p	43	+	nb	15
4,372	M		36		-	
4,790	ssM	nb	36	-	-	1o
5,006	smM	p	36	-	-	2
9,409	ssM	p	36	-	-	nb
5,700	ssM	p	4o	-	nb	1o
7,511	imM	p	47	-	nb	1
1,548	ssM	S	46	+	+	2,5
1,308	smM	S	46	+	+	2
1,876	M		42		+	
3,334	imM	p	42	-	+	2
7,698	ssM	p	42	-	+	2
9,218	M		44		nb	
6,901	imM	p	44	-	nb	6
1,486	ssM	p	44	-	nb	6
3,991	smM	p	44	-	nb	6
6,746	ssM	p	44	-	nb	nb
3,150	ssM	nb	nb	nb	nb	nb
5,270	ssM	nb	53	-	-	2
5,592	smM	nb	53	-	-	15
1,745	smM	nb	52	-	-	14
1,828	M		44		+	
6,305	M		44		+	
6,014	smM	nb	44	-	+	nb
9,041	M		37		-	
5,920	ssM	nb	37	-	-	nb
3,889	smM	S	42	-	+	4
2,479	ssM	p	38	-	+	1,5
0,019	M		37		+	
4,813	imM	p	37	-	+	2
4,712	M		46		-	
1,920	imM	S	46	-	-	2
6,291	ssM	S	46	-	-	2,5
5,440	smM	S	47	-	-	2
1,740	imM	S	46	-	-	1,5

sM = subseröses Myom
mM = submucöses Myom
mM = intramurales Myom
M = Myometrium
nb = nicht bekannt

fmol Progesteron-rezeptoren/mg Protein	Gewebe-art	Zyklus-phase	Lebens-alter in Jahren	Regressive Veränder-ungen	Orale kontra-zeptiva	Myom-größe in cm ø
1509,760	M				+	
67,879	smM	S	45	-	-	5
30,951	imM	P	37	+	nb	10
296,275	ssM	P	47	-	+	2
104,381	ssM	nb	43	-	nb	4
27,552	M		43		-	
288,165	smM	nb	42	+	+	2
56,538	imM	S	43	-	+	1,5
6,732	imM	P	45	nb	nb	8
59,273	imM	P	36	-	-	7
48,260	ssM	P	36	-	-	2
131,532	M		39		+	
65,843	M		45		-	
784,808	ssM	S	45	+	nb	4
817,901	imM	P	34	+	+	1
437,180	ssM	P	33	nb	+	3,5
362,674	imM	P	46	-	-	6
123,020	ssM	P	45	nb	nb	10
22,126	ssM	S	46	+	+	2
53,682	ssM	P	39	-	+	2,5
376,949	imM	P	43	+	nb	7
26,789	ssM	P	43	+	nb	6
3,586	M		36		-	
331,603	ssM	nb	36	-	-	4
474,182	smM	P	36	-	-	2
203,750	ssM	P	36	-	-	nb
20,291	ssM	P	40	-	nb	15
205,764	imM	P	47	-	nb	1,5
24,018	ssM	S	46	+	+	2
93,520	smM	S	46	+	+	2
132,455	M		42		+	
362,975	imM	P	42	-	+	2,5
350,235	ssM	P	42	-	+	2
338,562	M		44		nb	
1619,670	imM	P	44	nb	nb	6
247,185	ssM	P	44	-	nb	3,5
1186,385	smM	P	44	-	nb	4
135,147	ssM	P	44	-	nb	nb
39,913	ssM	nb	53	nb		nb
25,823	ssM	nb	53	-	-	1
33,148	smM	nb	53	-	-	4,5
26,240	smM	nb	53	-	-	6
162,355	M		44		+	
94,491	M		44		+	
83,897	smM	nb	44	-	+	nb
27,579	M		37		-	
25,360	ssM	nb	37	-	-	nb
875,710	smM	S	42	-	+	4
18,655	ssM	P	38	-	+	2
43,076	M		37		+	
217,586	imM	P	37	-	+	1,5
251,438	M		46		-	
771,989	imM	S	46	-	-	2
360,057	ssM	S	46	-	-	2
293,997	smM	S	56	-	-	2,5
478,439	imM	S	46	-	-	1
16,969	ssM	S	nb	-	nb	1,5

fmol Östradiol-rezeptoren/mg DNS	Gewebe-art	Zyklus-phase	Lebens-alter in Jahren	Regressive Veränder-ungen	Orale kontra-zeptiva	Myom - größe in cm
889,669	ssM	p	nb	-	nb	3,5
109,779	ssM	p	nb	-	+	2
7,030	smM	S	nb	nb	nb	nb
0,000	ssM	nb	nb	nb	nb	nb
2085,570	ssM	nb	nb	nb	nb	nb
4167,530	ssM	nb	nb	nb	nb	nb
0,000	M		nb		+	
75,497	smM	S	45	nb	-	8
287,543	imM	p	37	+	nb	10
323,164	imM	p	47	-	+	2
273,752	ssM	nb	43	-	nb	7
138,051	M		43		+	
402,450	smM	S	42	+	+	1,5
434,036	imM	S	43	-	+	1
584,171	imM	p	45	nb	nb	5
184,422	imM	p	36	-	-	4
368,294	ssM	p	36	-	-	2
37,259	M		39		-	
177,988	M		45		-	
241,155	ssM	S	45	+	nb	nb
489,681	imM	nb	34	+	+	2
552,167	ssM	p	33	nb	+	8
1403,478	imM	p	46	nb	-	15
346,216	ssM	p	45	nb	nb	1
756,925	ssM	nb	46	+	+	2,5
258,043	ssM	p	39	-	+	1,5
781,898	imM	p	43	+	nb	8
432,997	ssM	p	43	+	nb	4
140,480	M		36		+	
1504,045	ssM	nb	36	nb	nb	6
2231,968	smM	p	36	-	-	1,5
266,483	ssM	p	36	-	-	nb
2470,641	ssM	p	40	-	-	4
102,949	imM	p	47	-	nb	2,5
58,237	ssM	nb	46	+	+	2
435,865	smM	S	46	+	+	2
670,822	M		42		-	
533,852	imM	p	42	-	+	2,5
188,234	M		42		+	
605,304	imM	p	44	-	nb	15
778,195	smM	p	44	-	nb	12
396,265	ssM	nb	44	nb	nb	nb
095,072	M		44		-	
571,272	ssM	nb	44	-	-	1
052,426	smM	nb	53	-	-	4
14,519	smM	nb	53	-	-	4
734,542	M		53		nb	
308,700	M		53		nb	
552,237	smM	p	44	-	+	nb
377,912	M		44		nb	
356,407	ssM	nb	44	nb	-	2
588,390	smM	S	37	-	+	6
690,022	ssM	p	37	-	+	1
147,013	M		42		nb	
491,145	imM	p	38	-	+	1
221,706	M		37		nb	
261,485	imM	S	37	-	-	2

fmol Östradiol-rezeptoren/mg DNS	Gewebe-art	Zyklus-phase	Lebens-alter in Jahren	Regressive Veränder-ungen	Orale kontra-zeptiva	Myom-größe in cm
394,014	ssM	S	37	-	-	2
283,486	smM	S	46	-	-	2
131,177	imM	S	46	-	-	2
445,290	M		46		nb	
275,720	M		46		nb	
4706,700	ssM	nb	nb	nb	nb	nb
382,847	ssM	P	nb	nb	-	nb
562,614	smM	P	nb	-	+	1,5
29,760	imM	nb	nb	nb	nb	nb
39,150	imM	S	nb	+	nb	4
1447,000	imM	nb	nb	nb	nb	nb
295,217	imM	nb	nb	nb	+	2
298,970	imM	P	nb	-	+	nb

fmol Progesteron-rezeptoren/mg DNS	Gewebe-art	Zyklus-phase	Lebens-alter in Jahren	Regressive Veränder-ungen	Orale kontra-zeptiva	Myom-größe in cm	ø
1351,295	imM	p	nb	-	+	nb	
2191,100	M		nb		+	nb	
5011,780	M		nb		+	nb	
50,980	M		nb		-	nb	
465,598	smM	S	45	nb	-	4	
769,576	imM	p	37	+	nb	6	
2329,597	imM	p	47	-	+	2	
845,366	ssM	nb	43	-	nb	3,5	
306,185	M		43		-		
1848,555	imM	nb	42	nb	nb	10	
489,657	imM	S	43	-	+	2	
170,478	imM	p	45	nb	nb	8	
251,116	imM	p	36	-	-	6	
500,922	ssM	p	36	-	-	1	
1153,825	M		39		+		
1267,289	M		45		-		
13759,940	ssM	S	45	+	nb	nb	
8140,615	imM	nb	34	+	+	1,5	
3649,058	ssM	p	33	nb	+	12	
7144,769	imM	p	46	nb	-	10	
1551,312	ssM	p	45	nb	nb	2	
520,906	ssM	nb	46	+	+	2	
736,002	ssM	p	39	-	+	2	
3954,338	imM	p	43	-	nb	4	
526,735	ssM	p	43	-		4	
115,218	M		36		+		
7697,784	ssM	nb	36	nb	nb	6	
10079,033	smM	p	36	-	-	1	
5770,385	ssM	p	36	-	-	nb	
398,822	ssM	p	40	-	-	4	
2819,994	imM	p	47	-	nb	2	
903,095	ssM	nb	46	+	+	1	
986,774	smM	S	46	+	+	1,5	
1236,207	M		42		-		
4424,743	imM	p	42	-	+	2	
2167,698	imM	nb	42	nb	+	2	
2181,087	M		44		nb		
1281,717	imM	p	44	-	nb	4	
10584,676	smM	p	44	-	nb	4	
2002,283	ssM	nb	44	-	nb	nb	
743,570	M		44		nb		
583,775	ssM	nb	53	-	-	1	
531,858	smM	nb	53	-	-	4	
303,657	smM	nb	53	-	-	5	
1660,305	M		53		nb		
1107,974	M		44		nb		
1286,467	smM	p	44	-	+	nb	
358,884	M		44		nb		
253,616	ssM	nb	37	nb	-	1	
6973,399	smM	S	37	-	+	3,5	
396,338	ssM	p	42	-	+	2,5	
632,033	M		38		nb		
3069,723	imM	p	37	-	+	2,5	
2255,765	M		37		nb		
6323,942	imM	S	46	-	-	1,5	
5395,876	ssM	S	46	nb	-	2	
5397,819	smM	S	46	-	-	2	
2886,764	imM	S	46	-	-	1	

fmol Progesteron-rezeptoren/mg DNS	Gewebe-art	Zyklus-phase	Lebens-alter in Jahren	Regressive Verände-rungen	Orale kontra-zeptiva	Myom-größe in cm
13413,780	ssM	nb	46	nb	nb	nb
7268,090	ssM	P	nb	nb	nb	nb
1855,838	imM	S	nb	+	nb	6
9164,190	ssM	nb	nb	nb	nb	nb
5573,910	ssM	P	nb	nb	nb	nb
353,980	ssM	S	nb	nb	nb	1
1147,097	ssM	P	nb	-	+	2
1744,930	ssM	P	nb	-	nb	nb
149,660	smM	nb	nb	nb	nb	nb
1841,505	smM	S	nb	+	+	2
446,599	smM	nb	nb	-	+	nb
2167,690	imM	nb	nb	nb	nb	nb

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die in dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel :

Östradiol- und Progesteronrezeptoren im Gewebe myomatöser Uteri

im Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt unter Leitung von Herrn Priv. Doz. Dr. R. Michel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- u. ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Alfred Hasse

Lebenslauf

Ich, Alfred Hübner, wohnhaft in Erlensee Wilhelmstr. 11A, wurde am 16.9.49 als Sohn des damaligen Schreiners Kurt Hübner und seiner Ehefrau Maria geb. Gerke in Bischofsheim Kreis Hanau geboren.

Am Geburtsort besuchte ich 5 Jahre die Volksschule, anschließend die Realschule in Bergen-Enkheim, an der ich 1966 die mittlere Reife ablegte.

Danach begann ich eine Lehre als Kfz-Mechaniker, die ich am 30.5.1970 mit der Gesellenprüfung abschloß.

Anschließend besuchte ich, neben meiner beruflichen Tätigkeit, das Abendgymnasium in Offenbach, an dem ich am 13.Juni 1973 die Reifeprüfung ablegte.

Mit dem Wintersemester 1973 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Frankfurt am Main, am 23.4.1981 bestand ich die ärztliche Prüfung.

Seit Oktober 1981 bin ich als chirurgischer Assistenzarzt tätig.

Alfred Hübner